

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Manejo conservador de lesiones de alto grado cervicales en
mujeres jóvenes.
Estudio longitudinal prospectivo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Victoria Bravo Violeta

DIRECTORES

Jesús Salvador Jiménez López
Álvaro Tejerizo García
Gregorio López González

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología



MANEJO CONSERVADOR DE LESIONES DE ALTO GRADO

CERVICALES EN MUJERES JÓVENES.

ESTUDIO LONGITUDINAL PROSPECTIVO.

TESIS DOCTORAL

María Victoria Bravo Violeta

Bajo la dirección de los doctores

Dr. Jesús Salvador Jiménez López

Dr. Álvaro Tejerizo García

Dr. Gregorio López González

Madrid, 2017



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Victoria Bravo Violeto
Título de la Tesis	Manejo conservador de lesiones de alto grado cervicales en mujeres jóvenes. Estudio longitudinal prospectivo.
Facultad o Centro	Servicio Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Facultad Medicina. Universidad Complutense

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Jesús Salvador Jiménez López
Centro al que pertenece en la actualidad	Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 Octubre. Avd. Córdoba s.n. 28041. Madrid.
D.N.I./Pasaporte	24136262Q
e-mail	jjimenez_hdoc@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La doctoranda en su trabajo a evaluar para defensa de su tesis doctoral ha desarrollado y contestado las cuatro grandes dimensiones o apartados que se deben especificar de forma precisa en este tipo de trabajo:

- la definición del problema,
- la especificación de la metodología de investigación,
- el análisis de los resultados
- y la adecuación del informe que se presenta como tesis.

El objeto de la investigación queda perfectamente definido por la hipótesis de trabajo y los objetivos planteados.

- **Hipótesis de trabajo y Justificación**

La hipótesis es que el manejo conservador u observación sin tratamiento de lesiones cervicales CIN 2 y CIN 2-3 en mujeres menores de 35 años es una opción segura y eficaz frente al tratamiento escisional.

La infección por el virus del papiloma humano se considera la infección de transmisión sexual más frecuente y es la responsable de displasias cervicales de bajo y alto grado (lesiones premalignas) y patología maligna.

Grupo de especial riesgo de contagio lo constituyen las adolescentes y mujeres jóvenes, lo que hace que hasta un 70 % de las mismas se infecten con el VPH. Este grupo etario soporta también las mayores tasas de aclaramiento de la infección

- **Objetivos.**

- *Objetivo principal: Análisis de la regresión, persistencia y progresión de las alteraciones citológicas y lesiones histológicas de alto grado, en mujeres menores de 25 años que han seguido un protocolo de manejo conservador sin tratamiento escisional.*
- *Objetivos secundarios*
 - ❖ *Estudiar la concordancia cito-histológica ante anomalías citológicas mayores en una población de menos de 25 años.*
 - ❖ *Evaluar la incidencia de lesiones de alto grado producidas por un solo serotipo viral y por infección viral múltiple.*
 - ❖ *Estudiar el aclaramiento de la infección a largo plazo en la población estudiada.*
 - ❖ *Evaluar la correlación entre el diagnóstico anatomopatológico prequirúrgico y definitivo y el diagnóstico en aquellas pacientes en las que se realizó una conización cervical.*
 - ❖ *Identificar factores predictivos que nos permitan seleccionar una población candidata a una u otra opción terapéutica.*
 - ❖ *Estudiar la incidencia en el grupo de estudio de otras infecciones de transmisión sexual que pudieran actuar de cofactores de progresión.*

Los mismos reúnen las características necesarias para ser objeto de una investigación científica. Su formulación es adecuada y clara. Los mismos son originales ya que no existen publicaciones que aborden este tema en nuestro medio. Y enlaza con los conocimientos disponibles hasta el momento, definiendo algunos puntos oscuros en la bibliografía actual, el establecimiento de protocolos estrictos en los primeros doce meses de seguimiento, el establecimiento de factores determinantes de curación como la nuliparidad y la usencia de infección por cepa 16 del virus HPV. Se ha efectuado una excelente revisión de la literatura, está actualizada, la teoría en la que se fundamenta tiene consistencia interna y externa. Es pertinente realizar este tipo de investigación en este momento y en este contexto. Es relevante y aborda un problema importante desde el punto de vista científico, evaluación clínica y permite la toma de decisiones en contexto pronóstico de las pacientes. En resumen este trabajo es claro, original, pertinente y relevante en su ejecución.

La metodología de investigación utilizada es coherente con los objetivos planteados, es la más adecuada en este contexto. Y se especifican todos los pasos de forma correcta, cómo han sido seleccionadas las pacientes que componen la muestra, los instrumentos utilizados reúnen las condiciones necesarias y se utilizan adecuadamente las técnicas de análisis. Se presentan todos los datos necesarios que justifican las conclusiones.

El análisis de los resultados se presenta adecuadamente, se justifican a partir de los datos obtenidos y son comprensibles. Los posibles sesgos o debilidades del trabajo la autora los detalla en el mismo. Su significación y novedad reafirman los conocimientos previos. Siendo útiles y transferibles a otros grupos de trabajo con una fácil implementación en la práctica clínica.

Es un estudio longitudinal observacional prospectivo, del estudio en marzo del 2009 hasta noviembre del 2015 se han reclutado 105 pacientes.

Básicamente ha hecho el análisis estadístico en 2 grupos:

- 1. A las pacientes remitidas por HSIL en citología de cribado (GRUPO 1) se les realizó en la visita basal colposcopia, biopsia cervical si imagen colposcópica anómala, legrado endocervical, toma de muestras para la determinación de DNA-VPH mediante PCR y cultivo endocervical para despistaje de otras infecciones de transmisión sexual.*
- 2. A aquellas pacientes que ya se encontraban en seguimiento en la Unidad de Patología Cervical a las que se les diagnostica CIN 2 o CIN 2-3 (GRUPO 2) se les realizó, tras el diagnóstico, macrolegrado endocervical, toma de muestras para la determinación de DNA-VPH y cultivo endocervical ya que la citología y colposcopia*

se hicieron por protocolo en la visita de seguimiento en la que se llegó al diagnóstico de dichas lesiones de alto grado.

Los aspectos formales del manual de tesis reúnen las condiciones necesarias como trabajo científico, la redacción presenta las cuestiones de forma clara, rigurosa, está bien redactada con un estilo adecuado. Se entienden bien todos los datos que se incluyen, se especifican las fuentes con claridad y está bien documentado. Las referencias están actualizadas y se ajustan a las normas sobre trabajos científicos.

Madrid, a 9 de Enero de 2017

Fdo.:

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a series of loops and a long horizontal stroke.

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la submisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral



DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Maria Victoria Bravo Violeta
Título de la Tesis	Manejo Conservador De Lesiones De Alto Grado Cervicales En Mujeres Jóvenes. Estudio Longitudinal Prospectivo.
Facultad o Centro	Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Alvaro Tejerizo García
Centro al que pertenece en la actualidad	Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Profesor Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Complutense de Madrid.
D.N.I./Pasaporte	45553993-D
e-mail	tejerizo@gmail.com; tejerizo@hotmail.com; alvateje@ucm.es.

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión/ Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El trabajo desarrollado por la doctoranda plantea la posibilidad novedosa y del todo actual de manejar de manera conservadora las lesiones de alto grado en mujeres jóvenes basándose en la alta tasa de curación en este grupo etario. Este planteamiento que, como la propia doctoranda desarrolla a lo largo de la introducción, no se contemplaba como estándar en el momento del inicio de este trabajo de tesis, en la actualidad es aceptado como posibilidad de manejo en este tipo de pacientes, hecho que define el grado de originalidad del estudio. Durante la introducción desarrolla y aclara todos los puntos de controversia que un tema de tanta actualidad. En ella establece las bases donde se sustentarán los objetivos del estudio, realizando una exhaustiva revisión de la

las lesiones premalignas del cuello del útero.

Los objetivos del estudio, tanto el principal como los secundarios, están claramente definidos, son pertinentes y están correctamente seleccionados para afrontar los puntos necesarios para responder las cuestiones derivadas del tema al que se enfrenta la doctoranda.

La metodología es la adecuada para demostrar los objetivos marcados. Se trata de un estudio longitudinal prospectivo con la aprobación por parte del Comité Ético del Hospital 12 de Octubre, con un estricto seguimiento de un amplio número de variables correctamente seleccionadas para poder demostrar que el manejo conservador de las mujeres menores de 25 años con lesiones cervical CIN2 y CIN 2-3 es una opción segura y eficaz como alternativa al tratamiento escisional. Tanto la selección de pacientes como el protocolo establecido se exponen de manera clara y precisa, incluyendo aquellos aspectos que resultan especialmente complicados en este tipo de seguimientos de pacientes. La metodología estadística desarrollada es la adecuada con una correcta selección de las técnicas estadísticas para este tipo de estudios.

Los resultados se exponen de manera eficaz con el correcto apoyo de tablas y gráficas lo que permite un perfecto discernimiento de los mismos. A través de ellos se puede observar de manera ordenada y clara la evolución tanto de las tasas de curación de las lesiones cervicales como del porcentaje de aclaramiento del virus del papiloma humano, así como las pérdidas y conizaciones realizadas durante el seguimiento.

Durante la discusión, la doctoranda analiza de manera acertada los resultados obtenidos ya sea de manera interna como externa buscando en todo momento la comparación con lo publicado en la literatura sobre el tema. Se desgana de manera exhaustiva cada uno de los puntos claves necesarios para contestar aquellas preguntas generadas a partir de los objetivos. A pesar de el escaso número de estudios publicados que abordan este tema, la doctoranda es capaz de establecer conexiones precisas que le permiten llegar a conclusiones bien fundadas.

Las conclusiones son claras y directas, consiguiendo sintetizar de manera precisa aquellas deducciones que se extraen de los resultados y los datos externos de otros autores para poder dar

respuesta a los objetivos planteados.



Madrid, a

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la submisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, el proceso, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
<i>Nombre del Doctorando</i>	<i>Maria Victoria Bravo Violes</i>
<i>Título de la Tesis</i>	<i>Manejo Conservador De Lesiones De Alto Grado Cervicales En Mujeres Jóvenes. Estudio Longitudinal Prospectivo.</i>
<i>Facultad o Centro</i>	<i>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid</i>

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
<i>Nombre Completo</i>	<i>Gregorio López González</i>
<i>Centro al que pertenece en la actualidad</i>	<i>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Avenida Córdoba s/n. Madrid 28041.</i>
<i>D.N.I./Pasaporte</i>	<i>011/96821N</i>
<i>e-mail</i>	<i>goyolopez2@hotmail.com</i>

	VALORACION DE LA TESIS			
	<i>Muy Buena</i>	<i>Buena</i>	<i>Suficiente</i>	<i>Deficiente</i>
<i>Originalidad</i>	<i>X</i>			
<i>Definición Objetivos</i>	<i>X</i>			
<i>Metodología</i>	<i>X</i>			
<i>Relevancia Resultados</i>	<i>X</i>			
<i>Discusión/ Conclusiones</i>	<i>X</i>			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La doctoranda ha realizado un trabajo exhaustivo y profundo del manejo conservador de las lesiones cervical de alto grado en mujeres jóvenes. Ha seguido una metodología ordenada y sistemática para enfrentarse a este trabajo, en todos los puntos a valorar.

El trabajo es sin duda original, puesto que plantea un problema que en su momento no tenía repercusión en la práctica clínica habitual, aunque hoy en día sea aceptado e incluido en la mayoría de los protocolos. Este trabajo refrenda con datos certeros y evidencia científica esta aproximación al problema de la patología cervical en este grupo especial de pacientes, tanto por su edad como por su evolución peculiar en cuanto a la patología cervical.

En la revisión bibliográfica, la doctoranda hace un estudio exhaustivo de la evidencia disponible hasta este momento, dejando clara la trascendencia de la patología cervical y su relación con el virus del papiloma humano y sus posibilidades de prevención y tratamiento, con especial hincapié en las particularidades del grupo de mujeres jóvenes. El objetivo del trabajo está claramente definido, demostrar que el manejo conservador de las mujeres menores de 25 años con lesiones cervical CIN2 y CIN 2-3 es una

opción segura y eficaz como alternativa al tratamiento escisional. Para ello, la doctoranda se plantea una serie de puntos bien definidos, siendo el objetivo principal el estudio de la regresión de las alteraciones citológicas e histológicas de alto grado, además de la persistencia y progresión de las mismas. Los objetivos secundarios también están perfectamente establecidos, incluyendo aspecto de la patología con trascendencia en la práctica clínica habitual (concordancia citohistológica en anomalías citológicas mayores, infección viral única o múltiple, estudio del aclaramiento viral, correlación diagnóstica pre y postquirúrgica de la pieza de conización, investigación de factores predictivos que delimiten las pacientes con mayores posibilidades de curación y estudio de otras infecciones asociadas).

El diseño del estudio por parte de la doctoranda es detallado y preciso. Está claramente establecido el tipo de estudio que se propone realizar, incluyendo el periodo temporal y su aprobación por parte del Comité Ético del Hospital 12 de Octubre. Los criterios de inclusión y exclusión y el resto del protocolo de estudio permiten conocer sin lugar a dudas como se va a llevar a cabo este trabajo. Desde el punto de vista estadístico, las variables y las técnicas de análisis estadístico están correctamente detalladas.

Los resultados del trabajo están bien presentados, utilizando para ello correctamente diferentes tipos de figuras y tablas que apoyan con acierto el texto. Los resultados se disponen de manera ordenada y detallada que facilita la comprensión de estos datos, por otra parte exhaustivos.

Basado en los resultados de la tesis, la discusión es clara y precisa, con constantes referencias a otros trabajos y datos estadísticos y epidemiológicos que permiten apoyar y comentar los resultados. La doctoranda justifica y explica con acierto sus resultados, tanto los que concuerdan con la literatura actual, como los que no se ajustan a los datos publicados. En este apartado, se contestan satisfactoriamente los objetivos descritos previamente en el texto. Cabe destacar el resultado de regresión espontánea de las lesiones CIN2 y CIN 2-3 en mujeres jóvenes, que ha sido estudiado de manera similar en solo cuatro estudios previos. Además se analizan de manera correcta los resultados de las curvas de supervivencia y la influencia de distintas variables en estas curvas, además de los valores del hazard ratio de las mismas. La doctoranda apoya su discusión correctamente en la escasa evidencia disponible hasta el momento. Por último, mencionar la importancia del aclaramiento del virus del papiloma humano en este grupo de edad, siendo la discusión en este punto especialmente detallada.

Las conclusiones de esta tesis son detalladas y se ajustan a los objetivos establecidos al principio del trabajo, sintetizando perfectamente el contenido del mismo. Estas conclusiones nos permiten valorar la trascendencia del trabajo. Por un lado las implicaciones prácticas en el manejo de estas pacientes en el día a día de la consulta. Y por otro las implicaciones económicas en cuanto a ahorro y a las implicaciones médico sociales en cuanto a la disminución de las secuelas del tratamiento escisional y todas sus consecuencias.

Madrid, a 27 de Diciembre de 2016

Fdo.:

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'G' followed by a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Este impreso deberá entregarse a la Comisión Académica responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral, con el fin de que se incluya junto con la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la aprobación, si procede, y designación del Tribunal que ha de juzgar la Tesis Doctoral en el acto de defensa.

A mis padres

A Jose

A Javier y Víctor

AGRADECIMIENTOS

A Goyo López por su bondad, su humildad, su sensatez y su infinita paciencia. Sin su ayuda hubiera sido imposible.

A Álvaro Tejerizo porque siempre encontró una razón para levantarme en los momentos de desesperación y por su minuciosa, reflexiva y enormemente valiosa, crítica constructiva.

A Jesús Jiménez porque, sean cuales sean las circunstancias, su motivación, entrega y empuje permanecen intactos y consiguen contagiar a los que trabajan a su lado. Como buen líder exige la mejor versión de cada uno. Por todo ello, mi lealtad y admiración.

A mis compañeros del Servicio de Obstetricia y Ginecología, especialmente a los de la Unidad de Patología Cervical por su impagable colaboración en la selección de pacientes.

A Reyes Oliver, Ana Bolívar, Alicia Vázquez, Vicente Bebia y Mario Martínez por su ayuda siempre que los necesité.

A Dolores y Fernando por su amistad desinteresada, por las grandes lecciones, sobre fortaleza ante las contrariedades, que he recibido.

A mi padre, que supo inculcarme el sentido de la responsabilidad y de la autoexigencia y me enseñó a ver a Dios en el enfermo. A mi madre, mi escuela de humanidad, un gran ejemplo de vida a imitar. A mis hermanos, por su generosidad y apoyo.

A Javier y Víctor porque es un orgullo, como madre, observar la clase de adultos en los que se han convertido, por ser mi más preciado regalo, el que agradezco todos los días.

A Jose por su amor incondicional, su apoyo a pesar de todo el tiempo robado, porque llega a donde yo no lo hago, porque me hace la vida muy fácil. A Jose... ¡por todo!

A Dios por ser mi inspiración en momentos de oscuridad, mi sostén en momentos de debilidad, por acompañarme durante toda mi vida y enseñarme que la auténtica felicidad no está en comprender sino en confiar.

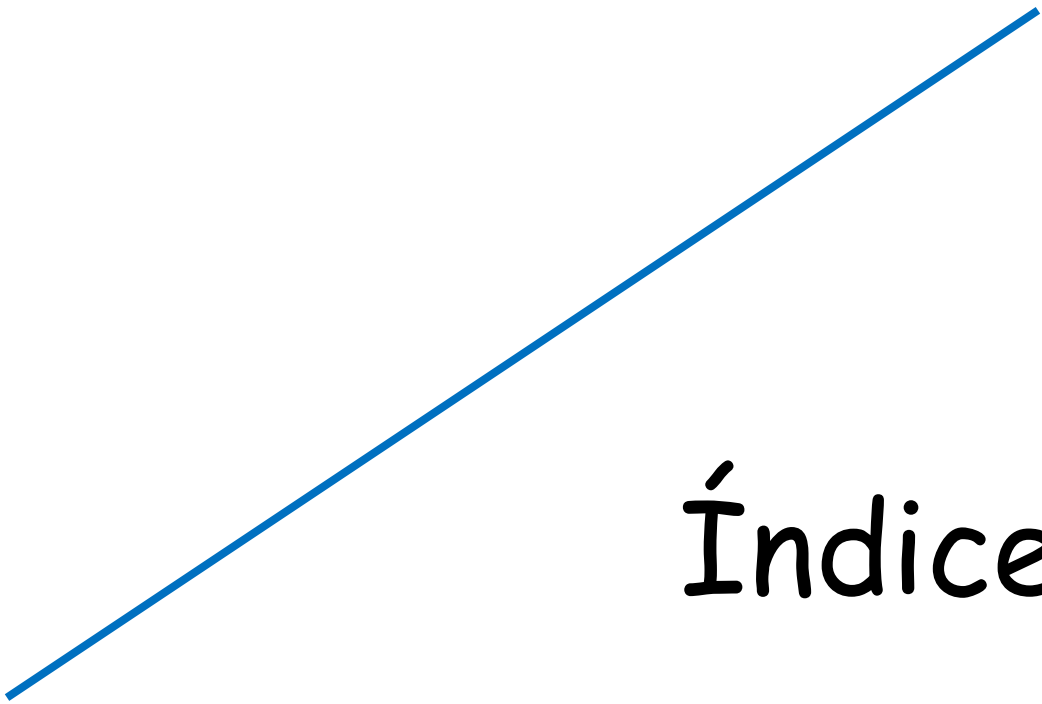
A la vida, por todas esas maravillosas personas que ha puesto en mi camino, mis amigos, a los que quiero y por los que me siento muy querida. ¡Gracias!

“Reza como si todo dependiera de Dios. Trabaja como si todo dependiera de ti”.

San Agustín .

**“Siempre que te pregunten si puedes hacer un trabajo, contesta que sí y ponte
enseguida a aprender cómo se hace”.**

Franklin D. Roosevelt



ÍNDICE

Resumen.....	3
Summary.....	7
1 INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 Histología del cuello uterino	17
1.1.1 Histología del estroma	18
1.1.2 Histología del exocérvis	19
1.1.3 Histología del endocérvis	21
1.1.4 Histología de la unión escamocolumnar	22
1.2 Infección por el Virus del Papiloma Humano.....	25
1.2.1 Características microbiológicas	25
1.2.2 Biología del VPH. Interacción virus huésped.....	29
1.2.2.1 Infección latente y productiva.....	29 -
1.2.2.2 Interacción virus huésped	30 -
1.2.2.3 Inmunidad de la infección VPH	30 -
1.2.2.4 Mecanismo de evasión tumoral, persistencia de la infección viral	32 -
1.2.2.5 Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular	33 -
1.2.3 Epidemiología e historia natural de la infección por VPH	34
1.2.3.1 Prevalencia de la infección por VPH	34 -
1.2.3.2 Mecanismo de transmisión de la infección por VPH	35 -
1.2.3.3 Cofactores de adquisición	36 -
1.2.3.4 Duración de la infección por VPH, aclaramiento y persistencia	37 -
1.2.3.5 Cofactores de persistencia o progresión	38
1.2.3.6 Factores protectores.....	42 -
1.2.4 Entidades clínicas asociadas a la infección por VPH	44
1.2.4.1 Relacionadas con serotipos cutáneos	44 -
1.2.4.2 Relacionadas con serotipos mucosos	45 -
1.3 Prevención primaria de la patología relacionada con la infección por VPH	51
1.3.1 Medidas encaminadas a prevenir el contacto con el virus	51
1.3.2 Vacunas anti VPH.....	52
1.3.2.1 Inmunidad natural a la infección por VPH y respuesta inmune a las vacunas.....	53
1.3.2.2 Eficacia de la vacunación contra VPH	54 -
1.3.2.3 Protección cruzada	54

1.3.2.4	Esquema de vacunación y duración de la eficacia.....	55 -
1.3.2.5	Vacunación en varones	55 -
1.3.2.6	Seguridad de las vacunas contra el VPH.....	56 -
1.3.2.7	Nuevos desarrollos en vacunas profilácticas contra el VPH.....	56 -
1.3.2.8	Vacunas terapéuticas contra el VPH.....	56 -
1.4	Prevención secundaria de la patología relacionada con la infección por VPH	57
1.4.1	Tipos de cribado	58
1.4.1.1	Cribado poblacional	58 -
1.4.1.2	Cribado oportunista	58 -
1.4.1.3	Cribado mixto	59 -
1.4.2	Efecto del cribado en la prevención del cáncer de cérvix.....	60
1.4.3	Técnicas de cribado	61
1.4.3.1	Citología.....	61 -
1.4.3.2	Test de determinación de VPH.....	65 -
1.4.3.3	Marcadores moleculares.....	67 -
1.4.4	Protocolo de cribado actual en España	70
1.4.5	Cribado y vacunación VPH	72
1.5	Patología cervical relacionada con la infección por VPH.....	73
1.5.1	Alteraciones histológicas inducidas por la infección viral	73
1.5.2	Epidemiología de las lesiones cervicales relacionadas con la infección VPH	78
1.5.2.1	Epidemiología de las lesiones preinvasivas.....	78 -
1.5.2.2	Epidemiología del carcinoma de cérvix	79 -
1.5.3	Diagnóstico de la patología cervical relacionada con la infección por VPH	80
1.5.3.1	Diagnóstico de la neoplasia intraepitelial.....	80 -
1.5.3.2	Diagnóstico del cáncer de cérvix.....	81 -
1.5.4	Tratamiento de la patología cervical relacionada con la infección por VPH	81
1.5.4.1	Tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical	81 -
1.5.4.2	Tratamiento del cáncer de cérvix	84 -
1.6	Patología cervical relacionada con la infección por VPH en un grupo etario especial: Adolescentes y mujeres jóvenes	85
1.6.1	Concepto actual de adolescencia	85
1.6.2	Sexualidad en adolescentes y mujeres jóvenes.....	85
1.6.3	Asistencia ginecológica en la adolescencia	87

1.6.4	Características del cuello uterino en la adolescencia.....	87
1.6.5	Epidemiología e historia natural de la infección por VPH en mujeres jóvenes.....	89
1.6.6	Consideraciones especiales del manejo de la Neoplasia Cervical Intraepitelial.....	90
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	95
2.1	Hipótesis de trabajo y Justificación	95
2.2	Objetivos	95
2.2.1	Objetivo principal.....	95
2.2.2	Objetivos secundarios.....	96
3	MATERIAL Y MÉTODOS.....	99
3.1	Diseño del estudio	99
3.2	Pacientes	99
3.2.1	Criterios de inclusión.....	99
3.2.2	Criterios de exclusión	100
3.3	Protocolo del estudio	101
3.3.1	Protocolo aplicado a pacientes pertenecientes al grupo 1.....	101
3.3.2	Protocolo aplicado a pacientes pertenecientes al grupo 2.....	104
3.3.3	Pruebas diagnósticas utilizadas y metodología aplicada a cada visita de seguimiento.....	106
3.3.4	Manejo de los resultados “No valorables”.....	109
3.3.5	Definición de curación, persistencia y progresión.....	111
3.4	Variables a estudio	113
3.4.1	Datos de identificación clínica de la paciente.....	113
3.4.2	Datos relacionados con factores de riesgo.....	113
3.4.3	Datos del seguimiento clínico.....	116
3.4.3.1	Variables en relación a la aplicación del protocolo de manejo conservador	116 -
3.4.3.2	Variables en relación al acto quirúrgico (conización).....	121 -
3.5	Análisis estadístico.....	125
4	RESULTADOS.....	129
4.1	Selección de pacientes. Evaluación global	129
4.2	Análisis descriptivo de variables relacionadas con factores de riesgo.....	135
4.2.1	Edad.....	135

4.2.2	Número de hijos.....	136
4.2.3	Hábito tabáquico.....	137
4.2.4	Anticoncepción hormonal.....	140
4.2.5	Edad de inicio de la actividad sexual.....	143
4.2.6	Número de parejas sexuales en los últimos tres años	144
4.2.7	Relación estable actual	145
4.2.8	Enfermedad de transmisión sexual (ETS) previa	146
4.3	Estadística descriptiva de las visitas de seguimiento.....	147
4.3.1	Control basal, inicial o Visita 1	147
4.3.2	Control de los 3 meses o Visita 2	150
4.3.3	Control de los 6 meses o Visita 3	153
4.3.4	Control de los 9 meses o Visita 4	156
4.3.5	Control de los 12 meses o Visita 5	159
4.3.6	Control de los 15 meses o Visita 6	162
4.3.7	Control de los 18 meses o Visita 7	165
4.3.8	Control de los 21 meses o Visita 8	168
4.3.9	Control de los 24 meses o Visita 9	171
4.4	Análisis de la curación citohistológica	175
4.4.1	Curvas de Supervivencia de curación citohistológica en relación a factores de riesgo	179
4.4.1.1	En relación a la Edad de la paciente	179 -
4.4.1.2	En relación a Paridad de la paciente	180 -
4.4.1.3	En relación a Hábito Tabáquico	181 -
4.4.1.4	En relación al Número de parejas sexuales en los últimos tres años.....	182 -
4.4.1.5	En relación a Edad de inicio de actividad sexual.....	183 -
4.4.1.6	En relación a la existencia de Pareja estable al inicio del seguimiento	184 -
4.4.1.7	En relación a Utilización de Anticoncepción hormonal.....	185 -
4.4.1.8	En relación al diagnóstico de otras ETS en visita 1.....	186 -
4.4.1.9	En relación a la Presencia de VPH 16 en Visita 1	187 -
4.4.1.10	En relación a la Presencia de VPH 18 en Visita 1	188 -
4.4.1.11	En relación a la Presencia de VPH 31 en Visita 1	189 -
4.4.1.12	En relación a la Presencia de VPH 58 en Visita 1	190 -
4.4.1.13	En relación a la Existencia de VPH 16 único versus VPH 16 más otros serotipos de alto riesgo (infección múltiple) en visita 1.....	191 -
4.4.1.14	En relación a la Existencia de infección VPH de alto riesgo única versus múltiple en Visita 1	192 -
4.4.2	Análisis de Regresión de Cox para variables binarias	193

4.5	Análisis de la persistencia y progresión citohistológica	195
4.6	Análisis del aclaramiento viral durante el seguimiento	197
4.6.1	Aclaramiento global de serotipos de alto riesgo	197
4.6.2	Aclaramiento del serotipo VPH 16.....	198
4.6.3	Aclaramiento del serotipo VPH 31.....	199
4.6.4	Aclaramiento del serotipo VPH 52.....	200
4.6.5	Aclaramiento del serotipo VPH 58.....	200
4.7	Análisis de las conizaciones realizadas durante el seguimiento	201
4.7.1	Indicación	201
4.7.2	Número de Visita en la que se realiza la indicación	201
4.7.3	Intervalo de tiempo en el que se realiza la conización.....	202
4.7.4	Histología del cono cervical	203
4.7.5	Concordancia entre histología pre y postquirúrgica	203
4.7.6	Estado de los márgenes de la pieza quirúrgica	204
4.7.7	Histología del legrado endocervical tras conización	204
5	DISCUSIÓN.....	207
5.1	Características epidemiológicas de las pacientes.....	209
5.2	Análisis de los datos obtenidos en visita basal	215
5.2.1	En relación a hallazgos citohistológicos.....	215
5.2.2	En relación a infección por VPH.....	218
5.2.3	En relación a otras ETS	225
5.3	Análisis del porcentaje de regresión	227
5.4	Regresión de CIN 2 y CIN 2-3 y su relación con los distintos factores de riesgo estudiados.....	233
5.5	Análisis del aclaramiento viral durante el seguimiento con respecto a visita basal.....	241
5.6	Consideraciones en relación a las conizaciones realizadas	247
6	CONCLUSIONES	255
7	BIBLIOGRAFÍA	259
8	ANEXOS	281
8.1	Índice de Figuras	281
8.2	Índice de Tablas.....	285
8.3	Glosario de Términos.....	293



Resumen

Summary

RESUMEN

Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino y la mayoría de sus lesiones preinvasivas están causados por la infección persistente de ciertos serotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH). La infección por VPH no tiene tratamiento y solo podemos luchar contra ella de la mano de la *prevención primaria*, mediante la educación, la información y las vacunas anti VPH y de la *prevención secundaria* o cribado cuyo objetivo es la identificación o diagnóstico de lesiones de alto grado o premalignas para así poder tratarlas y evitar la progresión a cáncer.

En mujeres adultas el tratamiento estándar de estas lesiones preinvasivas es quirúrgico mediante una conización (extirpación de parte de tejido cervical), pero esta técnica no deja de ser un procedimiento invasivo que puede condicionar resultados reproductivos adversos (abortos, partos pretérminos, rotura prematura de membrana, etc.)

Las mujeres jóvenes soportan la mayor prevalencia de esta infección pero también constituyen el colectivo que más fácilmente la aclara. Durante el período de infección el VPH puede producir displasias cervicales, sobre todo de bajo grado, que desaparecen espontáneamente cuando se aclara la infección. Por eso, ante una anormalidad citológica de grado menor, en este grupo de mujeres, la actitud recomendada es la observación sin tratamiento. En las lesiones de alto grado la actitud no está tan consensuada. Hasta hace unos años el tratamiento escisional también era el tratamiento de primera elección en la mujer joven pero a medida que se va conociendo más la

historia natural del virus en este grupo etario se va abriendo la puerta al tratamiento conservador, es decir, a la observación sin tratamiento esperando que la lesión regrese espontáneamente.

El objetivo principal de nuestro trabajo es analizar la regresión espontánea de alteraciones citológicas HSIL y lesiones de alto grado CIN 2 y CIN 2-3 en mujeres de edad menor o igual a 25 años.

Métodos

Estudio longitudinal prospectivo.

Se analizan los datos del seguimiento a 24 meses de pacientes menores de 25 años remitidas a la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital 12 de Octubre por citología de cribado con resultado de HSIL y de aquellas pacientes del mismo grupo etario ya controladas en la Unidad por otra alteración citológica con diagnóstico histológico de CIN 2 y CIN 2-3.

Resultados

Se seleccionaron 105 pacientes con una edad mediana de 22 años y una paridad media de 0,28 hijos. El 64,7 % de las pacientes no había fumado nunca y un 4,7 % eran ex fumadoras. El 43,8 % nunca había tomado anticonceptivos orales y el 29,5 % eran usuarias de dicho método anticonceptivo en el momento del diagnóstico. La edad media de inicio de actividad sexual de las pacientes de nuestro estudio fue de $16,56 \pm 1,95$ años y la mediana del número de parejas sexuales en los últimos tres años es de 2 parejas. En el momento del diagnóstico el 66,3 % tenían pareja estable.

Estudiamos el porcentaje de regresión de las lesiones citológicas e histológicas a los 6, 12 y 24 meses y el tiempo transcurrido hasta esta curación mediante curvas de supervivencia. Además se estudia la influencia de distintas variables como las características epidemiológicas o la presencia de distintos serotipos de VPH en este proceso de curación.

Encontramos un porcentaje de regresión del 49,6 % (IC 95 %: 40,15-59,9 %) a los 6 meses, de 67,15 % (IC 95 %: 56,03-77,87 %) a los 12 meses y de 76,11 % (IC 95 %: 63,69-86,78 %) a los 24 meses.

En nuestro trabajo tan solo encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando estudiamos la curación en relación a paridad y a la presencia de VPH 16 en visita inicial. De tal manera observamos que las mujeres nulíparas aclaran la lesión antes que las no nulíparas y que la presencia de VPH 16 en visita inicial condiciona un aclaramiento de la lesión significativamente más lento.

Conclusiones

Como conclusiones destacamos que el manejo conservador es una forma de tratamiento eficaz y segura de alteraciones citológicas HSIL y lesiones de alto grado cervicales, CIN 2 y CIN 2-3, en mujeres jóvenes.

SUMMARY

Introduction

One of the most important developments, in the etiological investigation of cervical cancer in the last 25 years, has been the demonstration that cervical cancer and most of its preinvasive lesions are caused by persistent infection of certain serotypes of Human Papilloma Virus (HPV).

HPV infection has no treatment and due to this, our efforts dealing with it are focus on primary prevention through education, information and against HPV vaccines, and secondary prevention or screening, the purpose of which is to identify or diagnose high grade or premalignant lesions in order to treat them and prevent progression to cancer.

In adult women, standard treatment of preinvasive lesions is surgical by conization (excision of a cone-shaped of tissue from the cervix). Although, this technique is an aggressive procedure that might result in obstetric and reproductive adverse outcomes as miscarriage, preterm delivery, premature rupture of membrane, etc.

Young women bear the greatest prevalence rate of this infection. On the other hand, they also constitute the group that has the highest clearance rate of the virus. During infection period, cervical dysplasia could occur, especially low grade lesions that might spontaneously disappear when infection of the virus is cleared. Therefore, when facing a minor cytologic abnormality, observation without treatment, is the recommended attitude in this group of patients. Whereas when considering high grade lesions, the management of them is not so well established. Until few years ago, excisional treatment was also first choice treatment in young women. However, the natural history of HPV became better known and knowledge about HPV behavior is

improving. According to this, nowadays also a conservative approach of high grade lesions has been proposed among younger patients. That is observation without treatment waiting for the lesion to spontaneously regress, as an alternative option for management in this particular scenario.

The main objective of our study is to analyze the spontaneous regression of cytologic abnormality HSIL and high grade lesions CIN 2 and CIN 2-3 in women under the age of 25 (included).

Methods

We performed a prospective longitudinal study.

We analyzed 24-month follow-up data of patients younger than 25 years old, either referred to the Lower Genital Tract Unit of Hospital 12 de Octubre, because of HSIL result in screening cytology or those from the same age group that were already being followed in the Unit because of another cytological abnormality with histological diagnosis of CIN 2 and CIN 2-3.

Results

We included 105 patients with a median age of 22 years and an average parity of 0.28 children. 64.7% of the patients had never smoked and 4.7% were former smokers. 43.8% had never taken oral contraceptives and 29.5% were users of this contraceptive method at the time of diagnosis. Mean age at the beginning of sexual relations of the patients in our study was 16.56 ± 1.95 years and the median number of sexual partners in the last three years was 2 couples. At the time of diagnosis, 66.3% had a stable partner.

We studied the spontaneously regression of the cytological and histological lesions at 6, 12 and 24 month follow-up, as well as, the time elapsed until this regression was achieved using survival curves. In addition, we also studied the influence that different variables such epidemiological characteristics or the presence of different HPV serotypes, might have in this process of regression.

We found 49,6 % regression (95 % CI: 40,15-59,9 %) at 6 months, 67,15 % (95 % CI: 56,03-77,87 %) at 12 months, and 76,11 % (95 % CI: 63,69-86,78 %) at 24 months follow-up.

Statistically significant differences were only found when studying regression of the lesions in relation to parity and presence of HPV 16 at the moment of diagnosis. According to these findings, we observed that nulliparous women clear the lesion earlier than non-nulliparous women, and presence of HPV 16 from the beginning implies a significantly slower clearance of the lesion.

Conclusions

As a conclusion we would like to emphasize that conservative management is a safe and effective way of treating cytologic abnormality HSIL and high-grade cervical lesions CIN 2 and CIN 2-3 in young women.

Capítulo 1

Introducción

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres de todo el mundo con estimaciones de 529.800 nuevos casos y 275.000 fallecimientos en el año 2008 ⁽¹⁾. Cerca del 83 % de los casos se producen en países en vías de desarrollo, donde el cáncer cervical representa el 15 % de los cánceres femeninos, con un riesgo acumulado (edades 0-64) del 0,8 % ⁽²⁾. A nivel global, las tasas de mortalidad del cáncer cervical se sitúan alrededor del 52 % ⁽³⁾. La incidencia y mortalidad por países está relacionada con la implantación o no en los mismos de programas bien estructurados de cribado y de las tasas conseguidas de vacunación, circunstancia íntimamente relacionadas con el nivel socioeconómico del país. Debido a estas circunstancias, los países desarrollados han conseguido una disminución del 75 % en la incidencia y mortalidad de dicho cáncer en los últimos 50 años ^{(4) (5)}.

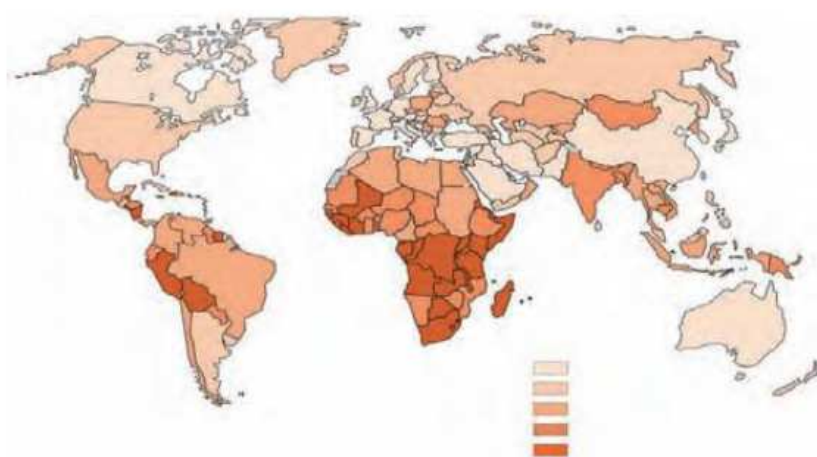


Figura 1: Distribución de la incidencia de cáncer de cervix a nivel mundial ⁽²⁾.

La prevención secundaria o cribado de la patología oncológica que nos ocupa se basa, fundamentalmente, en la citología cervical que ofrece la posibilidad de detectar la enfermedad en fases iniciales, diagnosticando lesiones preinvasivas cuyo tratamiento posibilita en un porcentaje muy alto de los casos la curación de las mismas, evitando así la progresión a carcinoma infiltrante. Gracias a los conocimientos sobre la historia natural de la enfermedad estas lesiones preinvasoras están perfectamente definidas. Ya en 1961 en el I Congreso Internacional de Citología, un comité de expertos sobre histología del cuello uterino reunido en Viena propuso englobar con el término *displasia* todo un grupo de lesiones premalignas. El término displasia que etimológicamente procede del griego y significa alteración del desarrollo, fue introducido por Reagan en 1953 ⁽⁶⁾ y fue definido en Viena como “todo epitelio escamoso situado sobre la superficie o en las glándulas, que muestra alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza el carcinoma in situ” ⁽⁷⁾. Se definió así mismo el *carcinoma in situ* como “aquellos casos en los que no hay invasión y que muestran un epitelio en la superficie en el que no existen signos de diferenciación. El epitelio señalado puede extenderse a las glándulas subyacentes. Las células de las capas más superficiales pueden mostrar un ligero aplanamiento”. En 1973, Richart defendió por primera vez el concepto de *Neoplasia Cervical Intraepitelial* (CIN) que ha terminado por imponerse en la actualidad ⁽⁸⁾.

Uno de los descubrimientos más importantes en la investigación etiológica del cáncer de estos últimos 25 años ha sido la demostración de que el cáncer de cuello uterino está causado por la infección persistente de ciertos serotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH). La evidencia científica acumulada a partir de estudios virológicos, moleculares, clínicos y epidemiológicos ha permitido demostrar y definir de forma inequívoca que el cáncer de cuello uterino es en realidad una secuela a largo plazo

de una infección no resuelta por serotipos de alto riesgo de VPH. Dado que la infección por VPH es la más frecuente de las infecciones de transmisión sexual, podemos afirmar sin discusión que el cáncer de cuello uterino es el resultado final de una infección venérea no resuelta ⁽⁹⁾.

En la cadena epidemiológica de la infección por VPH tanto el hombre como la mujer están implicados, pudiendo ser al mismo tiempo portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección ⁽¹⁰⁾. En este sentido, los factores de riesgo asociados a la infección por el VPH están claramente relacionados con la conducta sexual del individuo. Los más importantes son: edad precoz en el inicio de las relaciones sexuales, elevado número de compañeros sexuales y contactos sexuales con individuos de alto riesgo. La circuncisión masculina ⁽¹¹⁾ y el uso estricto y sistemático del preservativo ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ son factores que pueden reducir, aunque sin prevenir totalmente, el riesgo de transmisión del VPH entre parejas sexuales.

La infección por VPH está dotada de un cariz dramático ya que es el factor necesario, aunque no suficiente, para el desarrollo de un cáncer cervical. No obstante, conocida ya su historia natural tranquiliza saber que en casi el 90% de los casos dicha infección es transitoria y tan solo en un 10 % la infección, gracias a la existencia de los llamados cofactores de persistencia y progresión, se hace persistente, y es esta infección persistente la que es capaz de generar una transformación maligna del epitelio.

Un grupo de especial riesgo de contagio lo constituyen las adolescentes y mujeres jóvenes ya sea por las especiales características de su epitelio cervical que favorece la infección, como por sus prácticas sexuales (inicio precoz de relaciones, numerosas

parejas sexuales, no utilización de preservativo, etc.) lo que hace que hasta un 70 % de las mismas se infecten con el VPH, aunque es precisamente en este grupo etario donde se dan las mayores tasas de aclaramiento. Está demostrado que hasta un 90 % de estas infecciones son transitorias, duran unos meses y desaparecen; durante el período de infección el VPH puede producir displasias cervicales, sobre todo de bajo grado, que desaparecen espontáneamente cuando se aclara la infección. Por eso ante una anomalía citológica de grado menor en este grupo de mujeres, la actitud recomendada es la observación para evitar “sobretratamientos”.

En cambio, cuando nos enfrentamos a una lesión de alto grado, la actitud recomendada no está tan consensuada. En mujeres adultas el tratamiento estándar de estas lesiones es quirúrgico mediante una conización (extirpación de parte de tejido cervical), pero esta técnica no deja de ser un procedimiento invasivo que puede condicionar resultados reproductivos adversos (abortos, partos pretérminos, rotura prematura de membrana, etc.) que adquieren una importante significación si atendemos al grupo de edad al que nos referimos, mujeres jóvenes (menores de 25 años) que usualmente no han completado su deseo genésico ⁽¹⁴⁾.

Teniendo como pilar estos dos hechos constatados, la alta tasa de aclaramiento y los efectos adversos del tratamiento quirúrgico, la opción del manejo conservador de lesiones de alto grado en adolescentes y mujeres jóvenes, reivindica su posición como alternativa al tratamiento quirúrgico.

1.1 Histología del cuello uterino

El cuello uterino está constituido fundamentalmente por tejido conjuntivo fibroso. Contiene fibras musculares lisas en proporción muy inferior al cuerpo uterino. Estos haces musculares se localizan sobre todo en las zonas más periféricas del cuello.

El cérvix está revestido en su superficie por dos tipos de epitelio totalmente distintos cuya constitución debe ser bien conocida ya que plantea problemas importantes en la práctica ginecológica. La zona del cuello uterino que se pone en contacto con la vagina, denominada *exocérvis* está revestida de un epitelio escamoso estratificado, mientras que la cavidad endocervical o *endocérvis* está revestida por un epitelio cilíndrico con glándulas. La zona donde confluyen de ambos epitelios constituye la *unión escamocolumnar* ⁽¹⁵⁾, que se modifica a lo largo de la vida sexual de la mujer. Ambos epitelios descansan sobre un estroma conjuntivo.

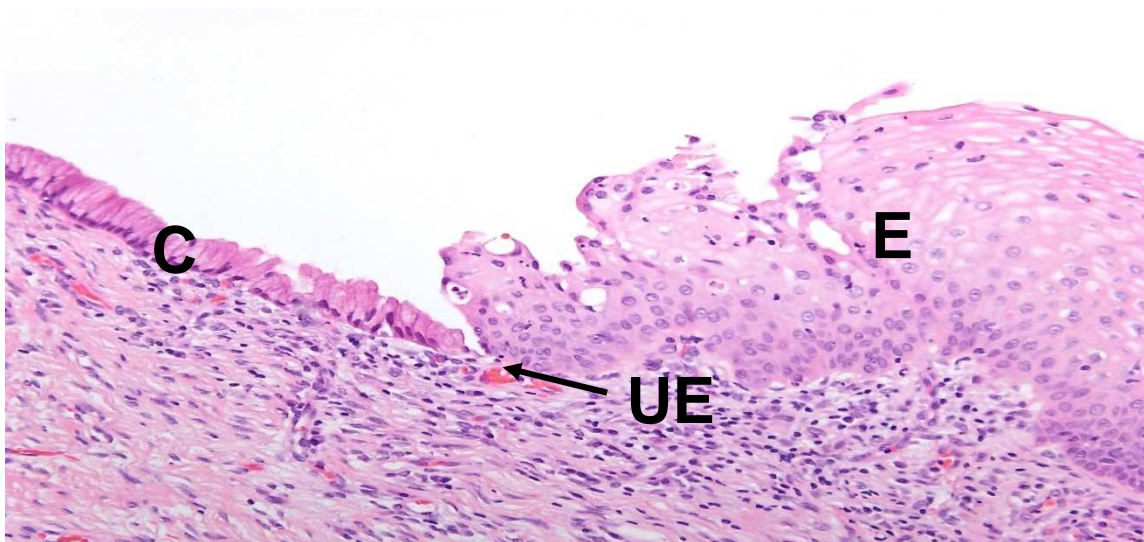


Figura 2: Corte histológico donde se aprecia el epitelio escamoso poliestratificado (E) y el cilíndrico monoestratificado (C). Entre ellos, la unión escamocolumnar (UE) (Cortesía del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre).

1.1.1 Histología del estroma

Tanto a nivel del endocérnix como del exocérnix, el estroma sobre el que descansan los epitelios es de tipo conectivo denso rico en fibras de colágeno, fibras elásticas y fibras musculares lisas siendo estas últimas más abundantes en la porción superior, donde se continúan con las fibras musculares del miometrio, y muy escasas en la porción más distal. Todo esto le confiere una consistencia firme y elástica. La proporción entre los componentes varía con la edad, de tal manera que en mujeres postmenopáusicas predomina el tejido denso, confiriéndole al cérnix un aspecto fibroso y duro.

El estroma es sensible a los estímulos hormonales que se producen hacia el final del embarazo, periodo durante el cual modifica sus propiedades.

1.1.2 Histología del exocérnix

El epitelio escamoso que reviste el exocérnix es semejante al de la vagina y desempeña una doble función: protección y secreción de glucógeno. Histológicamente se acepta, desde Diercks ⁽¹⁶⁾, la existencia de cinco capas o zonas.

- Zona 1: Constituye la capa más profunda y está constituida por una sola hilera de células cilíndricas que contienen núcleos grandes que se tiñen intensamente. Se denomina también zona basal interna, estrato cilíndrico o capa germinal.
- Zona 2: Más superficial que la anterior; está constituida por varias hileras de células ovales o poliédricas con núcleos voluminosos. Se aprecia la existencia de puentes intercelulares. Se denomina también capa parabasal, estrato espinoso profundo o zona oscura.
- Zona 3: Está constituida por células grandes poligonales, que contienen abundante citoplasma rico en glucógeno y núcleos redondos u ovales. El abundante citoplasma confiere a esta zona un aspecto claro. Se denomina también capa intermedia, capa navicular, estrato espinoso superficial o zona clara.
- Zona 4: Está constituida por dos o tres hileras de células aplanadas, cuyo citoplasma contiene gránulos de queratohialina. Se denomina también zona de cornificación o estrato granuloso. Frecuentemente esta capa es imperceptible.
- Zona 5: Está constituida por células aplanadas, que orientan su eje mayor en sentido paralelo a la superficie y que están provistas de núcleos pequeños o picnóticos. Se denomina también estrato córneo y su espesor varía extraordinariamente de unos casos a otros, fundamentalmente en función de la edad de la mujer.

Mucho se ha discutido sobre la existencia de una membrana basal que separaría netamente el epitelio escamoso del estroma subyacente. La microscopía óptica ha sido incapaz de objetivarla suponiendo que, en realidad, se trata simplemente de una condensación del tejido conjuntivo. Sin embargo, los estudios con microscopía electrónica han evidenciado la existencia de una auténtica membrana basal, que separa el epitelio escamoso del estroma ⁽¹⁵⁾.

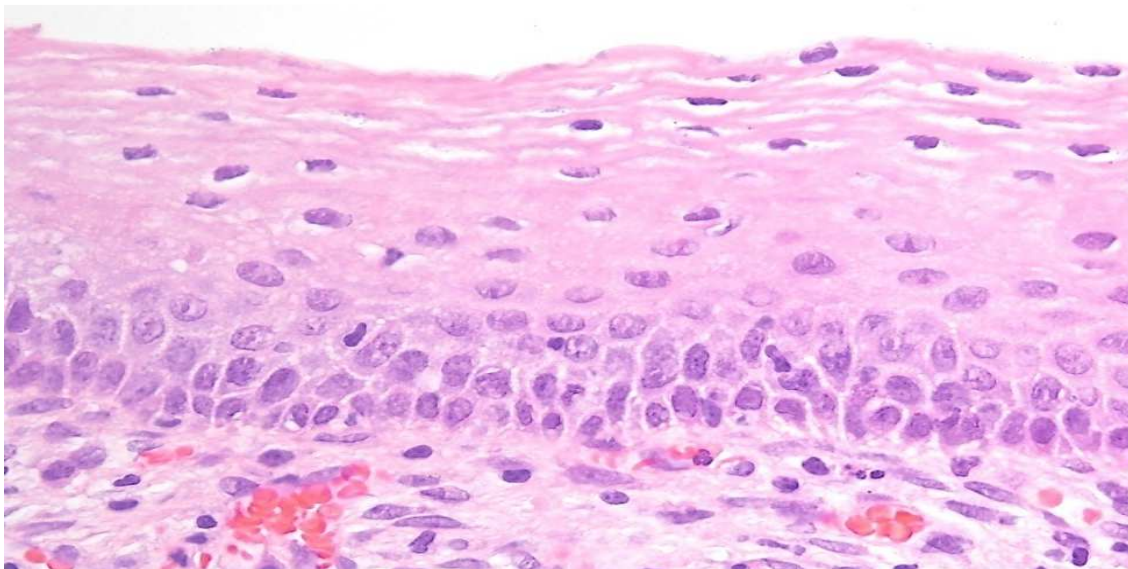


Figura 3: Corte histológico que muestra el epitelio escamoso exocervical, en el que se pueden observar las distintas capas (Cortesía del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre).

1.1.3 Histología del endocérnix

La mucosa que reviste la cavidad endocervical está compuesta por una sola hilera de células cilíndricas altas.

Estas células contienen abundante citoplasma que se tiñe intensamente por los colorantes específicos de la mucina. Sus núcleos son de forma regular, pequeños y ovales, y se sitúan en el polo basal de la célula. Algunas de estas células contienen cilios.

En la superficie de la cavidad endocervical terminan unas formaciones que clásicamente se han considerado como glándulas tubulares racemosas compuestas. Están revestidas de un epitelio que tiene las mismas características que el epitelio de superficie anteriormente descrito. En los últimos años se mantiene que estas formaciones no son auténticas glándulas, sino pliegues o surcos que se ramifican haciendo que al corte dé la impresión de que se trata de auténticas glándulas ⁽¹⁵⁾.

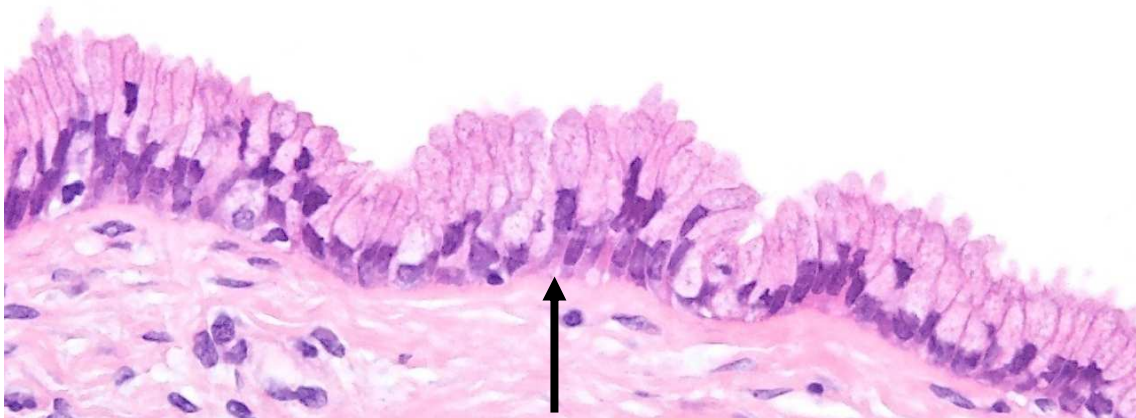


Figura 4: Corte histológico que muestra el epitelio cilíndrico endocervical (flecha), obsérvese una sola capa de células (Cortesía del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre).

1.1.4 Histología de la unión escamocolumnar

Es una zona de alta actividad celular en la que asientan la mayoría de las lesiones preinvasoras e invasoras. El límite entre el epitelio escamoso y el epitelio cilíndrico puede ser brusco, es decir, terminar abruptamente el epitelio plano normal y a continuación iniciarse el epitelio cilíndrico (Figura 5).

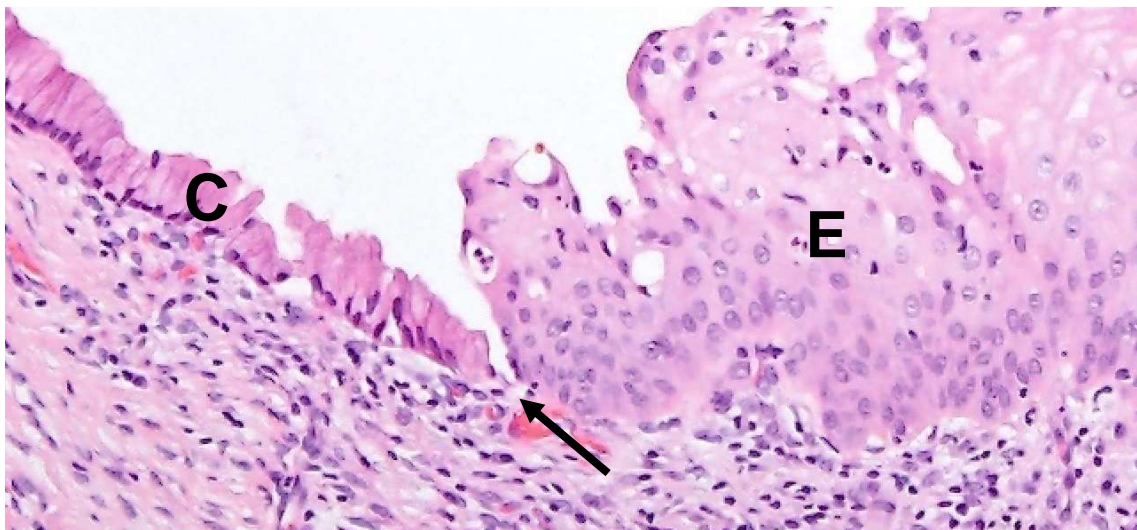


Figura 5: Corte histológico que muestra la unión escamocolumnar (flecha). Obsérvese como de forma abrupta el epitelio escamoso (E), se continúa con el cilíndrico (C). Imagen cedida por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital 12 de Octubre.

Sin embargo, con frecuencia existe una zona de transición constituida por un epitelio de transición formado por varias hileras de células en distintos grados de maduración, con las características típicas de la llamada metaplasia escamosa ⁽¹⁵⁾.

Metaplasia es el nombre dado al proceso por el cual un tipo de epitelio completamente diferenciado se transforma en otro. Es usualmente un proceso adaptativo que ocurre en reacción a irritación crónica de cualquier clase, o como respuesta a estímulos hormonales. El cambio metaplásico es reversible y teóricamente el epitelio transformado puede revertir al epitelio original después que el estímulo ha desaparecido, pero esto no siempre ocurre.

El proceso metaplásico del cuello uterino ha sido estudiado en detalle. En éste, el cambio metaplásico implica la transformación del epitelio endocervical en un epitelio escamoso. Y esto es así porque en muchas ocasiones, en la niña recién nacida, en la mujer sexualmente madura y en el embarazo, esta zona de transición frecuentemente está situada por fuera de orificio cervical externo, es decir, el epitelio cilíndrico recubre una parte del exocérnix ⁽¹⁵⁾.

Gracias al fenómeno de metaplasia escamosa, este epitelio cilíndrico ectópico es sustituido por epitelio escamoso. Se han identificado 3 etapas en dicho fenómeno ⁽¹⁷⁾:

- Etapa 1: *Hiperplasia de células de reserva*. Las células de reserva en el epitelio endocervical empiezan a dividirse.
- Etapa 2: *Metaplasia plana inmadura*. Las células de reserva proliferan para formar múltiples capas de células indiferenciadas. Una capa superficial de células cilíndricas mucinosas se puede ver frecuentemente en la superficie. Numerosos estudios han demostrado que las células epiteliales metaplásicas

inmaduras son susceptibles a carcinógenos, y muchos, si no todos, los cánceres de cuello cervical se originan en esta área.

- Etapa 3: *Metaplasia plana madura*. Las células indiferenciadas se diferencian en epitelio plano maduro que es casi indistinguible del epitelio plano original.

En otras circunstancias, en la infancia y en la menopausia, la zona de transición se encuentra frecuentemente en pleno conducto endocervical.

La gran importancia médica de esta zona de transformación radica en su sensibilidad a infectarse por determinados tipos de virus, como el virus del papiloma humano, causa necesaria aunque no suficiente para el desarrollo de una neoplasia cervical.

1.2 Infección por el Virus del Papiloma Humano

1.2.1 Características microbiológicas

Los virus del papiloma humano son virus de DNA de doble cadena y de pequeño tamaño, aproximadamente 8000 pares de bases, que han convivido con la especie humana durante decenas de milenios sufriendo relativamente pocos cambios en su composición genética. Perteneciente a la familia de los Papillomaviridae, y al género papilomavirus, el VPH es un virus bicatenario, circular y estrictamente intracelular, envuelto por una cápside icosaédrica de 72 capsómeros. Tiene determinantes antigénicos específicos de especie en la superficie del virión, y específico de género en la proteína de la cápside.

El virus está constituido por tres regiones:

- La *Upstream Regulatory Region* (URR) contiene la mayoría de los elementos que regulan el genoma y se encuentra unida a las otras dos regiones denominadas Open Redding Frame (ORF o marco de lectura abierta). Alberga genes de transformación viral.
- La *ORF posterior, late region (L)* (genes de expresión tardía), que se compone de dos partes: L1, que codifica la proteína de la cápside mayor del virus, y L2 que codifica la proteína de la cápside menor, la cual varía según los diferentes tipos de VPH. Ambas proteínas son muy sensibles a las señales de las células diferenciadas, lo que explica que las proteínas virales se encuentren más frecuentemente en las zonas del epitelio donde las células son más diferenciadas. Por el contrario, en las CIN de alto grado y en el cáncer invasor, es más raro encontrarlas.

- La *ORF anterior, early region (E)* (genes de expresión temprana), contiene ocho ORF diferentes denominadas E1-E8. La E4 codifica proteínas estructurales y es la más encontrada en el condiloma acuminado. Las ORF E1/E2 codifican proteínas de transcripción, unas activan el ADN y otras lo reprimen, y además controlan la replicación de las ORF E6/E7⁽¹⁸⁾.

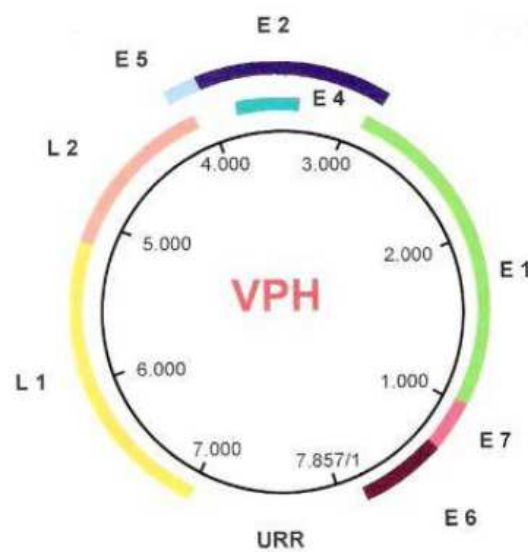


Figura 6 : Figura que muestra el mapa genético del serotipo 16 de VPH.⁽¹⁹⁾.

Mientras que los genes de expresión temprana difieren notablemente en su secuencia entre los diferentes tipos de VPH, los genes de expresión tardía presentan notables similitudes entre ellos. Esta peculiaridad convertirá a estos genes en la diana principal de la detección de ADN virales por métodos de “consenso” al contrario de la detección “tipo específica” que utilizará genes con alta variabilidad entre tipos como E6 y E7.

Taxonómicamente los VPH pertenecen a la familia Papillomaviridae (grupo de virus que infectan varios animales desde pájaros hasta mamíferos, incluyendo al hombre). Se pueden agrupar en grandes géneros ⁽²⁰⁾:

- Alphapapillomavirus, de gran importancia clínica ya que agrupa a los VPH que están asociados con lesiones mucosas, genitales y no genitales.
- Betapapillomavirus
- Gammapapillomavirus
- Mupapillomavirus
- Nupapillomavirus.

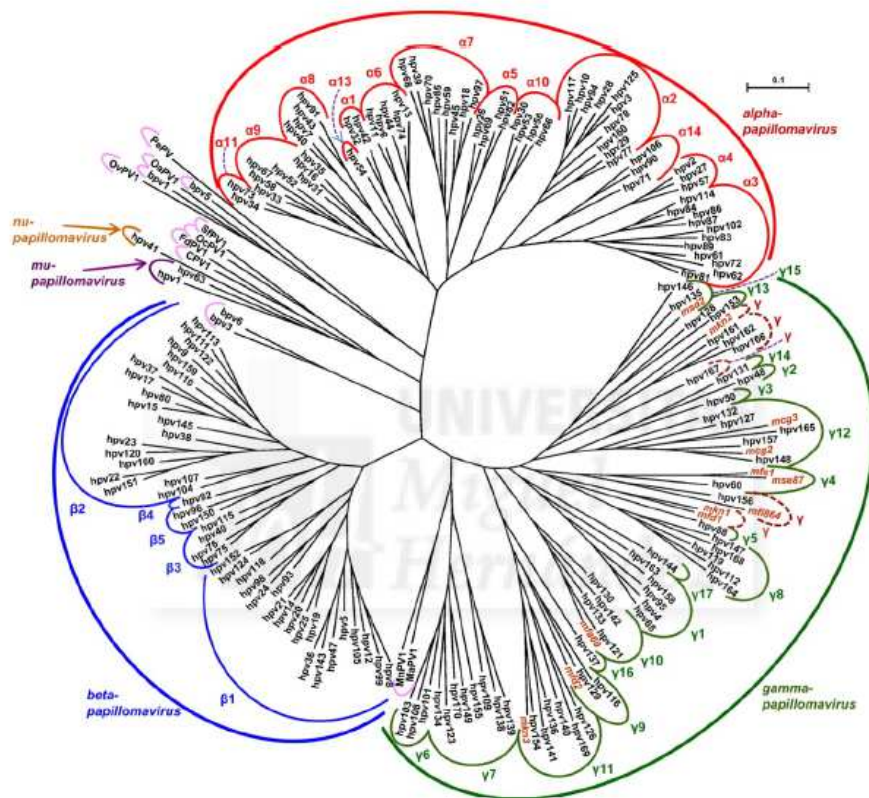


Figura 7: Clasificación taxonómica del VPH ⁽²⁰⁾.

Hasta el momento han sido secuenciados total o parcialmente los genomas de más de 150 VPH. Éstos se clasifican en tipos, subtipos y variantes según la homología de la secuencia de bases del ADN del gen L1. Los distintos tipos tienen entre ellos una diferencia superior al 10 % de su genoma; los subtipos entre 2 y 10 % y en las variantes la diferencia es menor del 2 %.

Los VPH también pueden clasificarse según su tropismo en:

- *Serotipos cutaneotrópicos* (VPH 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65) se aíslan frecuentemente en verrugas cutáneas y plantares, en lesiones cutáneas en pacientes con epidermiodisplasia verruciforme, en lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos post trasplante y en algunos tumores epiteliales.
- *Serotipos mucosotrópicos* (VPH 6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73 y 54) se identifican en lesiones neoplásicas y cancerosas no solo del cuello uterino sino también de la vagina, vulva, ano, pene y orofaringe.
- *Serotipos que se aíslan tanto en mucosas como en lesiones cutáneas* (VPH 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72) y cuya asociación con lesiones malignas está menos establecida ⁽²¹⁾.

Según su poder oncogénico, se clasifican en:

- *VPH de alto riesgo*, capaces de inducir la transformación neoplásica del epitelio: Serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.
- *VPH de bajo riesgo* sin capacidad oncogénica: Serotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108.
- *VPH de probable alto riesgo*, aún sin determinar: Serotipos 26, 53 y 66.

1.2.2 Biología del VPH. Interacción virus huésped

1.2.2.1 Infección latente y productiva

Los papilomavirus humanos aprovechan la maquinaria celular para replicarse; son epiteliotróficos y una vez alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, a medida que avanza la maduración del epitelio cervical, los VPH expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E1....E8) en las capas basales y, posteriormente, en capas superficiales del epitelio más diferenciado expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo.

En determinadas circunstancias fisiológicas de “permisividad inmunológica” y tras un período de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y pRb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acúmulo de errores genéticos que son la base de la transformación tumoral⁽⁹⁾.

1.2.2.2 Interacción virus huésped

La interrelación entre VPH y huésped es compleja. No se ha encontrado un receptor celular específico que permita atajar la infección por bloqueo del mismo. Diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH está muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloqueo de la infección. Además no parece que los receptores de superficie estén implicados en la especificidad de tejido y especie ni en el tropismo de los VPH.

Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos ⁽²²⁾.

1.2.2.3 Inmunidad de la infección VPH

La inmunidad celular está representada principalmente por los linfocitos T que actúan a nivel del tejido local mediante íntimo contacto célula a célula. La respuesta humoral, por el contrario, viene mediada por las células B bajo la inducción de las células T “helper”. Los productos biológicamente activos de los linfocitos B son los anticuerpos (Ac), quienes serán los efectores de la respuesta inmune. Tanto las células T como los anticuerpos tienen en común su actividad frente a los focos donde un antígeno extraño está presente. Las diferencias radican en que, mientras las células T reconocen ese antígeno asociado a moléculas de superficie celular (HLA), los anticuerpos lo hacen tanto frente a antígenos presentados en superficie como frente a antígenos en forma soluble, en este último caso con mayor especificidad.

En términos generales, tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios que formarán una primera barrera defensiva. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere mecanismos de inmunidad específica.

En el epitelio cervical existen células específicas con capacidad de actuar como presentadoras de antígenos, son las células de Langerhans. Estas células fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie de cadenas polipeptídicas del antígeno junto con HLA de clase II, CD40 y B7, así como la migración a los ganglios linfáticos locales. Estas células activadas serán reconocidas por linfocito T CD4+, que serán activados únicamente si existe reconocimiento de todas y cada una de las moléculas de superficie implicadas: HLA de clase II a través del propio CD4, el polipéptido viral mediante el TCR, CD40 a través de CD40-ligando y B7 mediante CD28. Los linfocitos T CD4+ activados, evolucionarán hacia linfocitos “helper” en el contexto local de expresión de ciertas interleuquinas (IL), de modo que si predomina la de tipo IL-12 se promoverá la diferenciación hacia una vía Th1 que inducirá la activación y proliferación de los linfocitos T CD 8+ citotóxicos específicos (CTL+8) y la producción de IL-2 e interferón γ fundamentalmente; si por el contrario en el contexto local no se expresa IL-12 se promoverá la vía Th2 que inducirá la activación y expansión de linfocitos B que evolucionarán hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos frente a las proteínas virales; por otra parte se inducirá expresión de interleuquinas del tipo IL4, IL5, IL6, IL10.... Una vez activados los linfocitos T y B deberán reconocer a las células infectadas, ahora en el contexto de HLA de clase I, de lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz.

Los CTL+8 tendrán la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida mientras que las células B plasmáticas producirán anticuerpos frente a antígenos virales de origen externo expuestos durante ésta y las sucesivas infecciones por VPH ⁽²³⁾.

1.2.2.4 Mecanismo de evasión tumoral, persistencia de la infección viral

Muchos virus son capaces de mantener infecciones a largo plazo sin efectos citopáticos aunque con producción de viriones bien de forma crónica o bien con reactivaciones productivas intermitentes. El patrón de infección, crónica o latente, y la aparición de brotes con efectos citopáticos, va a ser totalmente dependiente de las condiciones celulares del huésped. La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la detección y eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden ocurrir por diferentes vías; en ciertos casos los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad de neutralización. Otro mecanismo de evasión se ha observado en ciertos tumores en los que la respuesta inmunitaria se evita mediante la depleción de la expresión de moléculas del MHC. Este mecanismo de evasión se evidencia en aquellos tumores en los que no es posible mimetizar la presencia de antígenos de superficie por ser necesarios para el mantenimiento del fenotipo tumoral.

Muchas infecciones víricas toman como diana a células inmunocompetentes como CD4+T y células de Langerhans, comprometiendo así la eliminación de la infección por alteración de los mediadores en el montaje de la respuesta inmune. En verrugas genitales se ha observado una disminución notable del número de células de Langerhans, con la

consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica. También se han constatado importantes disminuciones en la actividad de las células NK, con funciones de inmunidad inespecífica, en lesiones premalignas y malignas ⁽²⁴⁾.

1.2.2.5 Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular

Los VPH infectan las células epiteliales basales, las cuales activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso está dirigido por una serie de proteínas entre las que destacan la p53 y la pRb; cuando el error en el ADN es tan grande que no puede repararse, estas proteínas dirigen a la célula infectada a una “muerte programada” por apoptosis, evitando así que la infección se propague.

Los VPH de alto riesgo se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa, las proteínas E6 y E7 obtenidas tras la transcripción de los genes E6 y E7, que tienen la capacidad de bloquear a p53 y pRb evitando la muerte celular y favoreciendo así que la célula infectada siga siendo centro de producción de partículas virales. Esta célula infectada no solo está incapacitada para la eliminación viral sino también para reparar sus propios errores intrínsecos y como, además, el proceso de apoptosis se encuentra bloqueado se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico ⁽²²⁾.

1.2.3 Epidemiología e historia natural de la infección por VPH

1.2.3.1 Prevalencia de la infección por VPH

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. Su prevalencia es muy elevada en mujeres y varones jóvenes sexualmente activos y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea, la cual se observa en más del 90 % de los casos. En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25 %, pero en algunos grupos de adolescentes o de mujeres jóvenes la infección llega a afectar hasta a un 70% de individuos ⁽²⁵⁾. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores próximos al 5 % ⁽²⁶⁾.

Se estima que el número de mujeres infectadas en todo el mundo por VPH es de 300 millones y unas 490.000 tienen ya un cáncer de cuello. A esta casuística deberíamos añadir 68.400 cánceres de vulva, vagina, ano, pene y cavidad oral atribuibles al VPH ⁽²⁷⁾.

Se conocen más de 100 tipos de VPH de los cuales 40 infectan el área genital y anal. De ellos, unos 15 son oncogénicos. La mayoría de las infecciones por VPH son *subclínicas*, detectables por cambios en la citología o la colposcopia, o bien *latentes*, detectables únicamente por análisis del DNA viral. Solo un 1 % de los adultos sexualmente activos presenta lesiones *clínicas* en forma de condilomas acuminados.

1.2.3.2 Mecanismo de transmisión de la infección por VPH

El virus se transmite con facilidad por contacto sexual, probablemente a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o mucosas. Aunque la transmisión coital sea probablemente la vía más frecuente de contagio del cuello uterino, en las mujeres con relaciones homosexuales ⁽²⁸⁾ se han presentado infecciones del área anogenital y una extensión a partir de ésta, por autoinoculación a otra localización del epitelio del tracto genital como el cuello uterino.

El cérvix es especialmente vulnerable al contagio probablemente a través del epitelio metaplásico de la unión escamocilíndrica y a la permanencia de la infección. Los VPH aprovechan la dinámica celular para replicarse, y en el cuello se benefician de la maduración del epitelio metaplásico para expresar sus genes de forma secuencial.

Como en toda infección de transmisión sexual existe una población llamada de riesgo más susceptible de infectarse por VPH. A los factores de riesgo comunes a estos individuos los llamamos *Cofactores de adquisición*. Como se ha comentado anteriormente la gran mayoría de estas infecciones son transitorias, duran unos meses y desaparecen. Tan solo en un 10 % de los casos esta infección se hace persistente y es esta infección persistente la verdaderamente peligrosa ya que es la que puede producir una transformación maligna del epitelio. A los factores, cuya presencia, condiciona que una infección se haga persistente los llamamos *Cofactores de persistencia/progresión*. También existen *Factores protectores* de la infección.

1.2.3.3 Cofactores de adquisición

➤ *Edad de primera exposición o contacto con el virus.*

Cuanto menor es la edad de la primera exposición mayor es el riesgo de que la mujer expuesta quede infectada. Ello es debido a las características histológicas de la unión escamocolumnar del exocérnix de mujeres jóvenes ⁽²⁹⁾.

➤ *Número de compañeros sexuales de la mujer*

El factor de riesgo más consistente de la infección por VPH es el número de compañeros sexuales, cuanto mayor es el número mayor es la probabilidad de infectarse ⁽³⁰⁾.

➤ *Compañero/a sexual promiscuo*

En las mujeres es mayor el riesgo de infectarse cuanto mayor es el número de compañeros/as sexuales que tiene o ha tenido su compañero. También es importante el tiempo entre compañeros sexuales, cuanto menor es el tiempo que media entre una pareja y otra, mayor es el riesgo de infectarse. Por último es mayor el riesgo de infección para una mujer cuanto mayor es la diferencia de edad con su compañero sexual ⁽³⁰⁾.

1.2.3.4 Duración de la infección por VPH, aclaramiento y persistencia

El cálculo de la duración de la infección por VPH varía según se tenga en cuenta la infección incidente (de reciente adquisición) o la prevalente (cuyo momento de adquisición se desconoce) y las posibles reinfecciones. La duración media varía según las diferentes series entre 6-12 meses y 2 años ⁽³¹⁾. La duración es mayor en los VPH de alto riesgo (VPH-AR) que en los de bajo riesgo (VPH-BR). Dos estudios han calculado, respectivamente, una duración media de la infección para el VPH-AR y el VPH-BR de 16,3 y 13,4 meses ⁽³¹⁾ y de 14,8 y 11,1 meses ⁽³²⁾. En otro estudio con un seguimiento semanal estricto de adolescentes infectadas, se halló una duración estimada de la infección de 226 días para los VPH-AR y de 170 para los VPH-BR ⁽³³⁾.

La persistencia de la infección es mucho menos frecuente que su aclaramiento. No hay acuerdo sobre el tiempo necesario para considerar una infección como persistente. En la práctica, la persistencia se define como la detección del mismo tipo viral en dos o más ocasiones durante un período de uno a dos años. Menos de la mitad de las mujeres infectadas por VPH, con citología normal, tiene una persistencia de la infección durante más de 6 meses, y solo el 7 % después de 5 años ⁽³⁴⁾.

Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares han evidenciado que la persistencia de la infección por VPH-AR es imprescindible para el desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado con fenotipo neoplásico y cáncer invasivo ^{(9) (35) (36) (37)}.

1.2.3.5 Cofactores de persistencia o progresión

La infección por VPH se considera una causa necesaria, pero no suficiente, de cáncer cervical. La gran mayoría de las mujeres infectadas por serotipos de alto riesgo de VPH nunca presentará cáncer cervical. Solo una pequeña fracción progresará a lesión premaligna y eventualmente a cáncer. Estos datos sugieren que hay otros factores que modulan el riesgo de progresión de la infección a cáncer ⁽³⁸⁾.

Estos cofactores de progresión, favorecedores de la persistencia de la infección por el VPH, se clasifican en:

➤ *Cofactores virales de persistencia-progresión*

- Serotipo viral

Los serotipos 16 y 18 tienen el mayor riesgo de progresión. El 10 % de las mujeres con VHP 16 o 18 presentaron un CIN 3 a los 3 años, y el 18-20 % a los 10 años. Por el contrario, la progresión a CIN 3 de las mujeres con otros serotipos de alto riesgo es del 3 % ⁽³⁹⁾.

- Variantes del VPH

El reconocimiento de mínimas variaciones en la secuencia de bases del ADN del VPH ha permitido identificar las variantes. Las variantes del VPH 16 muestran diferencias geográficas que se han relacionado con distintos riesgos de cáncer, y las variantes no europeas están asociadas con un mayor riesgo ⁽⁴⁰⁾ (41). Se sugiere que las variantes pueden influir en la historia natural de la infección por dos mecanismos: diferencias en su capacidad funcional o evasión del sistema inmunitario del huésped.

Dadas las diferencias geográficas, es posible que su papel en la persistencia y progresión esté relacionado con polimorfismos inmunogenéticos ⁽⁴¹⁾.

- Carga viral

La carga viral es un marcador de infección persistente. Se ha sugerido que una carga viral elevada indica una mayor posibilidad de integración del ADN viral en el genoma del huésped. En mujeres con infección por VPH 16 o 18 y citología normal una carga viral elevada, se asocia con mayor riesgo de progresión a CIN y cáncer ⁽⁴²⁾.

- Integración en el genoma

La integración del ADN viral en el ADN del huésped parece ser crucial en la transformación maligna ⁽⁴³⁾. Como la integración es en parte un evento al azar, el riesgo de que ocurra aumenta con una elevada carga viral. Sin embargo, algunos autores apoyan la idea de que el VPH 16 es capaz de inducir la transformación maligna sin que haya integración, lo que indica que seguramente intervienen otros factores para que ocurra la transformación ⁽⁴⁴⁾.

- Coinfección con otros serotipos

Es discutible si la coinfección con varios tipos virales aumenta el riesgo de progresión ⁽⁴⁵⁾. Algunos autores han evidenciado que la tasa de aclaramiento es independiente de la coinfección con otros tipos virales, al menos en mujeres inmunocompetentes ⁽³⁴⁾.

➤ *Cofactores genéticos de persistencia-progresión*

Las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección por el VPH y su progresión a cáncer. Las nuevas tecnologías, basadas en microarrays, investigan la expresión genética aportando datos sobre los genes que intervienen en los diferentes estadios de la oncogénesis cervical ⁽⁴⁶⁾. Es posible que en un futuro próximo se desarrollen métodos más sensibles para su aplicación clínica.

Los genes del sistema HLA han sido los más extensamente investigados. Las moléculas HLA presentan los antígenos extraños a los linfocitos T y, por ello, desempeñan un papel importante en la regulación de la función inmunitaria. Algunos estudios ⁽⁴⁰⁾ sugieren un efecto protector para HLA DRB1*1301.

➤ *Cofactores medioambientales de persistencia-progresión*

- Paridad

Varios estudios sugieren que las mujeres con 3 o 4 embarazos tienen un riesgo 2,6 veces más alto de presentar cáncer que las nulíparas, y las mujeres con 7 o más partos tienen un riesgo 3,8 veces mayor ⁽⁴⁷⁾. El motivo de esta asociación está poco claro. Las posibilidades incluyen factores hormonales asociados con el embarazo, traumatismo cervical en el parto o mayor persistencia de la zona de transformación exocervical.

- Anticonceptivos hormonales

Algunas investigaciones indican que hay una relación a largo plazo entre el uso prolongado de anticonceptivos orales (ACO) y la aparición de cáncer cervical. En un metaanálisis que incluye 10 estudios de casos y controles en pacientes con cáncer

invasivo del cuello uterino o con carcinoma in situ, se constató que el uso a largo plazo de los ACO podría aumentar hasta cuatro veces el riesgo de cáncer en las mujeres infectadas por el VPH ⁽⁴⁸⁾. Otros autores no encuentran esta asociación positiva con los ACO, por lo que concluyen que las mujeres VPH positivas no precisan dejar de tomarlos ⁽⁴⁹⁾.

- Tabaco

En mujeres infectadas por el VPH el tabaco es el cofactor más importante de progresión ⁽⁵⁰⁾, con un aumento del riesgo de 3-4 veces frente a las no fumadoras ⁽⁵¹⁾. Este aumento del riesgo se ha identificado también en las fumadoras pasivas ⁽⁵²⁾. Las pacientes con CIN 1 y fumadoras tienen mayor riesgo de desarrollar CIN 2-3 ⁽⁵³⁾, mientras que el cese del tabaco se ha asociado con una disminución del tamaño lesional de la CIN ⁽⁵⁴⁾.

- Inmunodepresión

Las pacientes inmunodeprimidas tienen un riesgo aumentado de cáncer genital y anal respecto a las mujeres sanas de la misma edad. Se sabe que la respuesta inmunológica deficiente al VPH predispone a la persistencia de la infección, si bien se desconoce el mecanismo exacto por el que la inmunosupresión aumenta el riesgo de cáncer ⁽⁵⁵⁾.

- Otras infecciones transmisión sexual

Las mujeres con coinfección por el VPH y otro agente de transmisión sexual sobre todo herpes simple y Chlamydia Trachomatis parecen tener una mayor probabilidad de presentar cáncer cervical que las mujeres sin coinfección. Probablemente el motivo esté relacionado con una desregulación de la inmunidad local ^{(56) (57)}.

- Nutrición y dieta

La evidencia disponible sobre el posible efecto deletéreo de la dieta o el estado nutricional en la carcinogénesis cervical no es convincente ⁽⁵⁸⁾. Un metaanálisis de 34 estudios realizados en pacientes con lesiones preinvasivas para valorar la eficacia de las modificaciones de la dieta y de los suplementos dietéticos junto al tratamiento estándar constata, por una parte, la limitada calidad de la mayoría de los trabajos revisados para obtener conclusiones válidas y, por otra, descarta los posibles beneficios de una modificación de la dieta, en especial del uso de antioxidantes o retinol, para prevenir la progresión de las lesiones premalignas ⁽⁵⁹⁾.

1.2.3.6 Factores protectores

➤ *Preservativo*

El posible papel del preservativo como profiláctico de la transmisión del VPH es controvertido. En un estudio realizado para evaluar su eficacia, la incidencia de infección genital por VPH fue de 37,8 por 100 mujeres/año si se había utilizado correctamente durante los ocho meses anteriores al estudio, en comparación con la cifra de 89,3 por 100 mujeres/año si se había utilizado de manera ocasional. Además, ninguna mujer del primer grupo presentó lesiones intraepiteliales frente a 14 en el segundo grupo ⁽⁶⁰⁾. Por ello, se admite que el uso correcto del preservativo durante todo el contacto sexual es una barrera que disminuye el contagio.

➤ *Circuncisión masculina*

La circuncisión no solo reduce en el hombre el riesgo de infectarse por el VPH sino que, además, las mujeres monógamas que tienen relaciones con un varón promiscuo circuncidado tienen un riesgo significativamente menor de presentar un cáncer cervical⁽¹¹⁾.

➤ *Dispositivo uterino intracavitario (DIU)*

Los resultados de un estudio epidemiológico⁽⁶¹⁾ que estudia 20.000 mujeres muestran que las que habían utilizado el dispositivo intrauterino tenían la mitad de riesgo de padecer cáncer de cérvix que las que no lo habían usado nunca. En cambio no había cambios significativos en el riesgo de contraer una infección por el virus del papiloma humano. Los investigadores creen que las posibles explicaciones para el efecto protector de los DIU pueden ser que el proceso de insertar o retirarlos destruye células precancerosas, o que causan algún tipo de inflamación que provoca una respuesta inmune duradera y evita que la infección por VPH progrese.

➤ *Participación en las campañas de cribado*

El hecho de participar en un protocolo de cribado bien diseñado reduce la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical y así se ha demostrado en aquellos países que lo han llevado a cabo de forma organizada, extensa y continuada⁽⁶²⁾.

➤ *Participación en los programas de vacunación*

Las vacunas anti VPH comercializadas han sido diseñadas para prevenir infecciones persistentes por dicho virus y el desarrollo de sus lesiones asociadas; en los ensayos clínicos disponibles han demostrado una excelente eficacia⁽⁶³⁾.

1.2.4 Entidades clínicas asociadas a la infección por VPH

1.2.4.1 Relacionadas con serotipos cutáneos

➤ *Verrugas cutáneas o no genitales.*

Las infecciones cutáneas por VPH son muy frecuentes en la población general. Las verrugas aparecen en el 10% de los niños con un pico de incidencia entre los 12 y 16 años ⁽⁶⁴⁾. También aparecen en la población adulta, un 3.5 % de los adultos han padecido dicha infección en algún momento de su vida ⁽⁶⁵⁾.

Las verrugas comunes representan el 71 % de todas las verrugas cutáneas seguidas en frecuencia por las plantares y las planas (34 y 4 % respectivamente) ⁽⁶⁶⁾. Los serotipos de VPH asociados con verrugas plantares y comunes incluyen el tipo 1 y los tipos 2 y 4 respectivamente. Las verrugas planas están a menudo causadas por los tipos 3 y 10.

➤ *Enfermedad de Bowen extragenital*

Es una forma de carcinoma in situ de células escamosas. Puede aparecer en los dedos de la mano y de los pies, palmas y pies, además del área genital. Múltiples tipos de VPH han sido asociados a estas lesiones, incluyendo los serotipos 16, 18, 31, 32, 34 y otros ⁽⁶⁷⁾.

➤ *Epidermiodisplasia verruciforme*

Esta rara enfermedad, probablemente autosómica recesiva, se caracteriza por la aparición de lesiones, parecidas a las verrugas e inducidas por el VPH, en la edad infantil con una transformación maligna hasta en la mitad de los pacientes en la edad adulta.

Múltiples tipos de VPH han sido asociados a estas lesiones pero son los serotipos 5 y 8 los que parecen tener el mayor potencial de malignización en estos individuos ⁽⁶⁸⁾.

1.2.4.2 Relacionadas con serotipos mucosos

➤ *Verrugas genitales (condiloma acuminatum).*

Relacionados con una infección de VPH de bajo riesgo, en el 90 % de los casos con lo serotipos 6 y 11 ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁹⁾. Este tipo de VPH es el origen de una infección transitoria que durará entre 4 y 12 meses si no se recibe ningún tratamiento ⁽⁷⁰⁾. Su prevalencia es alta, desde un 1 % en la población estadounidense hasta un 10 % en Escandinavia ⁽⁷¹⁾. La edad de aparición oscila entre los 17 y 33 años aunque el pico de incidencia corresponde a una población de entre 20 y 24 años.

Los condilomas remiten espontáneamente en el 30-60 % de los casos. Después del tratamiento persiste una infección latente en el 20-50 % de los casos ⁽⁷²⁾. Las recidivas postterapéuticas no se deben a la pareja sexual, sino a la persistencia de la infección latente tras el tratamiento ⁽⁷³⁾.

Los condilomas no evolucionan a lesiones malignas. A pesar de su naturaleza benigna, los condilomas frecuentemente afectan psicológicamente al individuo y condicionan la actividad sexual de las parejas ⁽⁷⁴⁾ ⁽⁷⁵⁾.

➤ *Tumor de Buschke-Lowenstein.*

El tumor de Buschke-Lowenstein (TBL) o condiloma acuminado gigante, pertenece al grupo de los carcinomas verrugosos. Es un tumor de aspecto pseudoepiteliomatoso caracterizado por una proliferación local agresiva que destruye los tejidos sobre los que

asienta. La proliferación, de evolución muy rápida, consiste en una hiperpapilomatosis exo y endofítica de origen viral (VPH tipos 6 y 11) ⁽⁷⁶⁾, que asienta en la región perineo-ano-rectal, pudiendo también asentar en la mucosa oral y en el pene. El tratamiento es quirúrgico.

➤ *Papilomatosis laríngea recurrente.*

Papilomatosis Laríngea Recurrente (PLR) es una enfermedad rara. Fue descrita por primera vez hace 300 años y se caracteriza por crecimientos tipo verruga en el tracto aerodigestivo, con predilección por la laringe. Tiene una distribución etaria bimodal. La *PLR Juvenil* ocurre en pacientes de 5 años o menores. La *PLR Adulta* se presenta generalmente en la tercera década de la vida. La forma juvenil de la PLR es más agresiva, tiene mayor impacto en la calidad de vida del paciente y tiene mayores costos para el sistema sanitario.

La enfermedad es causada por el virus del papiloma humano, la mayoría de las veces por los serotipos 6 y 11. El VPH es transmitido a los niños durante el nacimiento durante su paso a través del canal vaginal y tiene su origen en una infección viral latente o activa. El factor de riesgo más importante para la PLR Juvenil es una historia materna de verrugas genitales ⁽⁶⁵⁾.

➤ *Neoplasias intraepiteliales multicéntricas.*

La presencia de neoplasias intraepiteliales en diversas localizaciones de la economía, cérvix, vagina, vulva, ano, pene y excepcionalmente uretra, configura el llamado síndrome neoplásico del tracto genital inferior por papilomavirus ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁷⁸⁾. Se justifica en que estos órganos tienen un mismo origen embriológico, comparten el mismo

agente etiológico, la infección por VPH, y tienen los mismos factores de riesgo, relacionados con la conducta sexual, el hábito tabáquico y la inmunosupresión.

De todas las neoplasias atribuidas al VPH las de cérvix son las más frecuentes. Las neoplasias no cervicales representan aproximadamente un 5-10 % de las cervicales. Aunque los VPH se diseminan por todo el tracto genital inferior, la susceptibilidad del cérvix es mucho mayor debido a la existencia de la metaplasia escamosa de la zona de unión escamocolumnar, zona con alto índice mitótico ⁽⁷⁹⁾.

Se han descrito tres posibles patogenias para explicar el desarrollo de neoplasias multicéntricas en el tracto genital inferior ⁽⁸⁰⁾:

- *Neoplasias sincrónicas*. Un mismo tipo de VPH de alto riesgo que afecta a todo el tracto genital inferior induce la transformación simultánea de clones celulares en diversas localizaciones del mismo.
- *En pacientes inmunosuprimidas* está aumentada la susceptibilidad a la infección y a la transformación celular ante infecciones repetidas por tipos de VPH de alto riesgo, incluyendo también tipos poco frecuentes.
- *Neoplasias metacrónicas*, posteriores a una CIN previa. Los clones celulares transformados en el cérvix se diseminan por el tracto genital inferior, induciendo neoplasias clónicas por el mismo tipo de VPH, en ocasiones después de un largo intervalo.

Posiblemente estén implicadas las tres patogenias, sugiriendo que la diseminación de un clon celular transformado a otras localizaciones del tracto genital inferior puede ocurrir ya en fase intraepitelial ⁽⁸¹⁾. En consecuencia, al menos una parte de las neoplasias multicéntricas no son en realidad independientes, sino que deben considerarse como una enfermedad de campo iniciada en el cérvix.

➤ *Carcinomas en diferentes localizaciones.*

- Cáncer de cérvix

Los estudios epidemiológicos y clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular de alta sensibilidad en muestras biológicas adecuadas, detectan VPH oncogénicos en prácticamente el 100 % de los cánceres cervicales. Los serotipos más frecuentemente implicados se muestran en la siguiente figura.

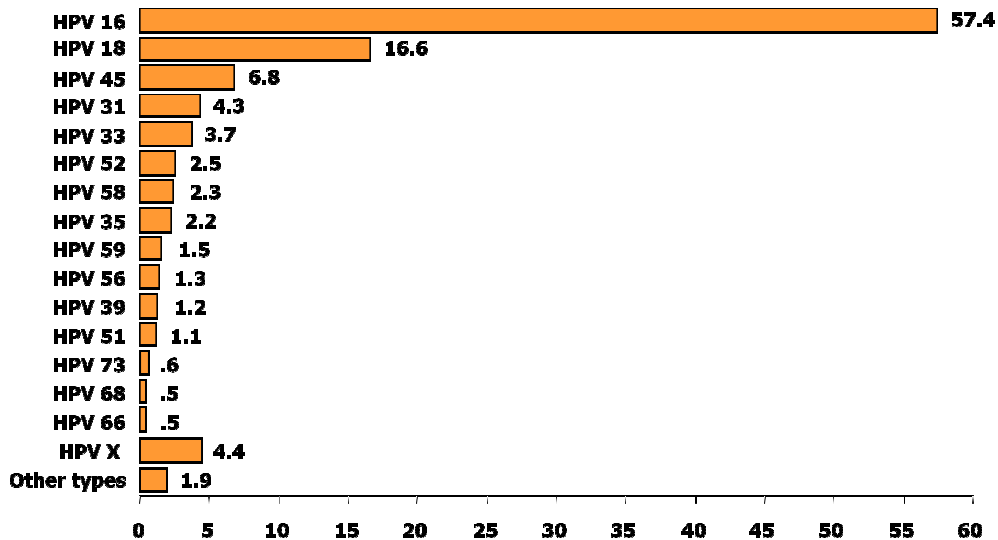


Figura 8: Porcentaje de los distintos serotipos de VPH encontrados en mujeres VPH positivas. Extraído de la página web de la Organización Mundial de la Salud.

- Cáncer de vagina

El cáncer de vagina muestra marcadores virales en un 40-50 % de los casos. Estas estimaciones están en general basadas en estudios con pocos casos, con tecnología de detección viral variable y con mayor frecuencia en ausencia de controles adecuados.

- Cáncer de vulva

El cáncer de vulva parece responder a dos modelos etiológicos.

En la mujer *menor de 50 años* estaría etiológicamente ligado al VPH, presentaría morfología basaloide o verrucosa, cursaría con lesiones coexistentes de neoplasia vulva intraepitelial (VIN) de alto grado y presentaría los factores de riesgo epidemiológicos característicos del cáncer cervical.

El cáncer de vulva en la mujer *mayor de 50 años* sería en una proporción importante independiente de la infección viral, estaría asociado a mutaciones de p53 y cursaría sin coexistencia de lesiones VIN. La histología de estos casos correspondería predominantemente al carcinoma queratinizante escamoso.

Asimismo la fracción de cánceres de vulva atribuidos al VPH estaría entre un 30 y un 70 % de los casos, con estimaciones recientes del 40-50 % ^{(82) (27)}.

- Cáncer de ano

La presencia de DNA de los serotipos virales fuertemente asociados al desarrollo de un cáncer de cérvix se encuentra en cifras superiores al 85 % en los tumores del canal anal ^{(83) (84)}. Esta localización anatómica incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cérvix.

Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer anal en varones homosexuales es semejante a la incidencia estimada para el cáncer de cérvix en poblaciones de mujeres no protegidas por programas de cribado establecidos.

- Cáncer de pene

El cáncer de pene muestra marcadores virales en un 70-80 % de los casos.

- Cáncer de orofaringe

El VPH está también implicado en la etiología de una fracción, entre un 10 y un 15 %, de los casos de cáncer de cavidad oral y de orofaringe. La evidencia, cada vez más sólida, es que la implicación viral estaría predominantemente focalizada en los tumores de la amígdala y del anillo de Waldeyer de la orofaringe, con poca implicación en los tumores escamosos del resto de la cavidad oral ⁽⁸⁴⁾.

1.3 Prevención primaria de la patología relacionada con la infección por VPH

1.3.1 Medidas encaminadas a prevenir el contacto con el virus

Cualquier estrategia de prevención de la infección por VPH debe encuadrarse dentro de las medidas universalmente aceptadas como efectivas en la prevención de las enfermedades de transmisión sexual (ETS). La modificación de los comportamientos de riesgo, de las conductas y actividades sexuales potencialmente más peligrosas para adquirir una ETS es, sin duda, la clave de cualquier programa de intervención cuyo objetivo sea disminuir la prevalencia de cualquier ETS.

La educación de la población y de los profesionales sanitarios resulta una medida fundamental. La información sobre estas enfermedades debe sustentarse en una adecuada formación sobre la sexualidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera los siguientes puntos clave en el desarrollo de cualquier política de prevención de las ETS:

- Integración de la educación sexual en las escuelas de manera seria y responsable.
- Utilizar un lenguaje claro en temas de sexo, especialmente accesible y asequible para los colectivos en mayor riesgo de exposición: adolescentes, homosexuales, prostitución y toxicómanos.
- Facilitar a los potenciales usuarios todos los elementos que proporcionan una mayor seguridad durante las relaciones sexuales: preservativos de látex, preservativos para sexo anal y oral, preservativos femeninos de poliuretano, lubricantes compatibles con los preservativos, etc.

- La conjunción de estas actividades con otras de carácter más sanitario: diagnóstico y tratamiento correcto, declaración y control epidemiológico, prevención de la transmisión por fómites mediante esterilización adecuada y uso de material fungible en las exploraciones ginecológicas, seguimiento de los contactos e investigación.

Esta metodología permitirá obtener resultados eficaces y reducir la morbilidad y mortalidad derivada de estos procesos ⁽⁸⁵⁾.

1.3.2 Vacunas anti VPH

Gracias al conocimiento del VPH como agente casual del cáncer de cuello uterino y lesiones precursoras, se puede avanzar en su prevención, al neutralizar dicho agente mediante la administración de vacunas profilácticas.

Las vacunas contra el VPH están diseñadas para prevenir los cánceres producidos por dicho virus y sus lesiones asociadas ⁽⁶³⁾. Actualmente se dispone de dos vacunas contra el VPH:

- Vacuna Tetravalente (*Gardasil*[®] de laboratorios Sanofi), contra los serotipos 16, 18, 6 y 11 de VPH y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2006.
- Vacuna Bivalente (*Cervarix*[®] de Glaxo Smith Kline), contra los serotipos 16 y 18 y aprobada por la FDA en 2009.

Mediante tecnología recombinante se producen partículas parecidas a los virus (VLP: *Virus Like Particles*) solo con capacidad antigénica, sin capacidad infectiva. Solo contienen la proteína L1 de la cápside viral que se autoensamblan y dan lugar a partículas

virales vacías que generan la producción de anticuerpos neutralizantes y tipo específicos. Cada una utiliza una tecnología diferente de producción, la tetravalente utiliza un hongo (*Saccharomyces Cerevisiae*) y la bivalente utiliza un insecto (*Baculovirus*)⁽⁸⁶⁾.

1.3.2.1 Inmunidad natural a la infección por VPH y respuesta inmune a las vacunas

La infección natural por VPH desencadena una respuesta inmune celular y humoral en el huésped. La respuesta inmune humoral se basa en la producción de anticuerpos neutralizantes tipo específicos hacia la proteína L1 de la cápside viral. Esta respuesta es lenta y débil, motivo por el cual solo un 60 % aproximadamente de los individuos infectados desarrollan anticuerpos. El VPH evade el sistema inmune, ya que no infecta ni se replica en la célula presentadora de antígenos. Tampoco produce lisis de queratinocitos ni provoca destrucción tisular, además no causa viremia, por lo tanto tiene pocas posibilidades de ser presentado al sistema inmune.

En contraste, los anticuerpos generados por la vacuna son efectivos. En los ensayos clínicos aleatorizados, casi todos los individuos vacunados tuvieron seroconversión, con un título de anticuerpos entre 50 y 10.000 veces mayor que la infección natural y se mantienen persistentes y en valores suficientes para otorgar protección, demostrada por ahora durante 9 años, que es el tiempo que dura el seguimiento de los trabajos de investigación, sin perder eficacia clínica con ninguna de ambas vacunas disponibles⁽⁸⁷⁾.

1.3.2.2 Eficacia de la vacunación contra VPH

Los estudios en fase II ^{(88) (89) (90) (91)} y fase III ^{(92) (93) (94)} de ambas vacunas muestran que la eficacia profiláctica frente a la infección persistente y las lesiones premalignas es superior al 95 % en los análisis de acuerdo con el protocolo. La eficacia en el grupo con “intención de tratar modificada” es menor (entre 90-100 %) y uno de los motivos radica en la menor protección de una dosis respecto a tres. El análisis con intención de tratar muestra una eficacia entre el 44 y el 73 % (en este grupo se incluyen sujetos con infección prevalente VPH 16-18 en el momento de la inclusión). En conclusión, las vacunas frente a VPH han demostrado una elevada eficacia preventiva, próxima al 100 %, frente a la infección persistente, lesiones premalignas y cáncer de cérvix causados por los tipos de VPH incluidos. Sin embargo, dichas vacunas carecen de eficacia terapéutica ⁽⁹¹⁾.

1.3.2.3 Protección cruzada

Ambas vacunas demostraron cierto tipo de protección cruzada hacia tipos virales no incluidos en ésta. La vacuna bivalente parece ser más eficaz contra los tipos de VPH 31-33-45 que la tetravalente, pero esas diferencias no son totalmente significativas y pueden, tal vez, atribuirse a los distintos diseños de los protocolos de investigación. La eficacia contra la infección persistente por los tipos 31 y 45 parecen disminuir durante los estudios de seguimiento de la vacuna bivalente, lo que sugiere que se necesitan más datos para establecer la duración de la protección cruzada ^{(87) (95)}.

1.3.2.4 Esquema de vacunación y duración de la eficacia

La vacuna tetravalente se administra en un esquema de tres dosis a los meses 0, 2 y 6 y la bivalente en esquema de tres dosis a los meses 0, 1 y 6. No hay estudios de intercambiabilidad de vacunas ⁽⁸⁷⁾.

Recientemente se ha incorporado a la práctica clínica un nuevo esquema de vacunación de ambas vacunas en población infantil, al existir evidencia de su similar inmunogenicidad y eficacia a la pauta de tres dosis. De tal forma vemos que:

- Vacuna tetravalente se puede administrar en niños y niñas de 9 a 13 años inclusive, con un esquema de 0 y 6 meses ⁽⁹⁶⁾.
- Vacuna bivalente se puede administrar en niños y niñas de 9a 14 años inclusive, con un esquema de 0 y 6 meses ⁽⁹⁷⁾.

1.3.2.5 Vacunación en varones

La inmunogenicidad y seguridad de la vacunación en varones es similar a la observada en mujeres, así se ha podido demostrar en varios estudios realizados en niños y adolescentes de 10 a 18 años de edad ^{(98) (99)}.

La vacunación selectiva de ciertos grupos de varones, como los homosexuales promiscuos, ha demostrado ser útil para prevenir las lesiones premalignas y malignas anales ⁽¹⁰⁰⁾.

1.3.2.6 Seguridad de las vacunas contra el VPH

Ambas vacunas son seguras como ha quedado demostrado en los distintos ensayos clínicos realizados, sobre todo en las que estudiaron un número mayor de mujeres como FUTURE I ⁽⁹²⁾ y II ⁽⁹³⁾ para la tetravalente y PATRICIA ⁽⁹⁴⁾ para la bivalente. El evento adverso más común observado fue la reacción local inflamatoria en el punto de administración.

1.3.2.7 Nuevos desarrollos en vacunas profilácticas contra el VPH

Se espera que próximamente se comercialice por laboratorios Merck una nueva vacuna diseñada para la prevención de nueve serotipos de VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), que en los ensayos clínicos realizados ha demostrado eficacia en la prevención de las verrugas anogenitales, cáncer de cuello, vagina, vulva e infección persistente por los serotipos vacunales de VPH ⁽¹⁰¹⁾.

1.3.2.8 Vacunas terapéuticas contra el VPH

Se encuentran en fase de desarrollo vacunas terapéuticas contra el VPH. La ventaja de estas vacunas es que podrían eliminar lesiones preexistentes y tumores malignos y generar inmunidad mediada por células contra el VPH. Las vacunas en investigación actual incluyen vacunas basadas en vectores vivos, en péptidos, en proteínas, en ácidos nucleicos y en células. Los antígenos blanco de las vacunas terapéuticas incluyen las proteínas tempranas del VPH; en particular las proteínas E6 y E7 son el blanco ideal para las vacunas terapéuticas ⁽⁸⁷⁾.

1.4 Prevención secundaria de la patología relacionada con la infección por VPH

Llamamos prevención secundaria al conjunto de actuaciones dirigidas a detectar precozmente el proceso patológico para evitar su progresión. El objetivo fundamental de un protocolo de cribado es reducir la incidencia y mortalidad de la enfermedad que se pretende cribar.

En el caso del cáncer de cérvix, el cribado debe identificar a las mujeres con infecciones por el VPH o lesiones precursoras con mayor riesgo de progresión a cáncer invasor y evitar la detección y tratamiento innecesario de lesiones intraepiteliales no progresivas o lesiones benignas asociadas a infecciones transitorias por VPH. Por todo ello, en la práctica la detección de CIN 3, como lesión inmediatamente precursora de cáncer invasor, es la entidad que mejor permite valorar la eficacia del cribado ⁽¹⁰²⁾.

Para que una determinada enfermedad pueda ser detectada precozmente o cribada en la población sana asintomática debe existir una técnica de cribado que reúna una serie de requisitos; ha de ser una prueba sencilla, fiable, reproducible, cómoda y barata. La enfermedad a cribar debe ser prevalente, con historia natural conocida, período de latencia detectable y debe existir evidencia de la existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática. Los únicos cánceres que cumplen estos requisitos, y por tanto son susceptibles de ser cribados, según recomendación del Consejo de la Unión Europea del 2 de diciembre de 2003, publicada en el Diario Oficial de la Unión Europea L327/34, del 16 de diciembre de 2003, son los cánceres de mama, colon-recto y cuello uterino ⁽¹⁰³⁾.

1.4.1 Tipos de cribado

1.4.1.1 Cribado poblacional

Llamamos cribado poblacional al cribado que se lleva a cabo dentro de programas organizados. En este caso existe una estrategia política o recomendación oficial que definen, como mínimo, la prueba diagnóstica, los intervalos y el grupo de población diana, así como una estructura que garantice la calidad y se ofrece, además, a toda la población diana.

1.4.1.2 Cribado oportunista

El cribado oportunista es una actividad no sistemática que se suele realizar dentro de los servicios de salud a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo médico. En este tipo de cribado no hay una especificación de los beneficios de salud esperados en términos de prevención de la carga de enfermedad y existe poca o ninguna capacidad de monitorización o evaluación. Esto hace que, por un lado, su impacto en salud sea incierto y las garantías de calidad cuestionables. Abre la puerta a actividades de cribado sin el suficiente respaldo científico que informe del balance riesgo/beneficio.

La estructura del cribado en España es mayoritariamente oportunista, salvo en la Rioja y Castilla León. Estudios llevados a cabo en España como el del Instituto de Salud Carlos III a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el 2002, el conocido como estudio Afrodita ⁽¹⁰⁴⁾, y la experiencia de países de nuestro entorno en situaciones parecidas indican que a una parte de la población femenina se le somete a

pruebas de cribado bastante o muy frecuentemente, mientras que a otro sector de la población jamás o muy ocasionalmente se le ha realizado una citología. Los datos sugieren además que el sector de menor riesgo es el que se somete a una frecuencia de cribado citológico superior a la recomendada.

1.4.1.3 Cribado mixto

Si por razones de pertinencia del cribado, especialmente una baja incidencia de la enfermedad, no se presumiera eficiente la instauración de un cribado poblacional, puede instaurarse un oportunista que prevea sistemas de captación de las mujeres que no hayan consultado al sistema, durante el período que se establezca de rotación ⁽¹⁰⁵⁾. En la toma de esta decisión puede ser necesario tener un corte establecido de eficiencia. La OMS considera que una intervención sanitaria preventiva puede valorarse como eficiente, si el coste por año de vida salvado es inferior al producto interior bruto per cápita de la población ⁽¹⁰⁶⁾.

1.4.2 Efecto del cribado en la prevención del cáncer de cérvix

Desde la experiencia pionera de Boyes ⁽⁶²⁾, la citología ha demostrado repetidamente que es capaz de reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical en los países en los que se ha cribado a la población de forma organizada, extensa y continuada.

La principal causa de cáncer cervical en países con cribado poblacional es la inasistencia. En Inglaterra se incrementó el número de citologías al establecer un control de las mujeres que no acudían al cribado e incentivar a los médicos generales para la realización de la toma, llegándose a coberturas de alrededor del 85 % de la población. Al aumentar el número de citologías se observó un aumento paralelo del número de CIS detectados y una significativa reducción del número de cánceres invasivos y de la mortalidad asociada. Otra posible causa de cáncer es el intervalo de repetición del cribado, pues el hecho de espaciar las citologías más de tres años se asocia con un aumento del riesgo de cáncer.

Al analizar la tendencia de la incidencia de cáncer cervical en Europa desde mediados del siglo pasado, se observa un descenso en todos los países excepto en Eslovaquia, Eslovenia y España, que muestran incrementos del riesgo. Si se analizan solo los últimos 10 años, los datos empeoran en muchos países, y en dos cambia el descenso por el incremento, Estonia y Finlandia. La cifra española empeora, si la tendencia global era de +0,7, la reciente es de +1. Los números finlandeses son particularmente llamativos, ya que el programa finlandés, que fue pionero en Europa, se ha tomado con frecuencia como modelo. La tendencia global negativa del 4,7 se ha invertido recientemente a una positiva, es decir, un incremento de 8,2 ⁽¹⁰⁷⁾.

La ineficacia e ineficiencia de los programas de cribado citológico oportunistas se invoca como causa mayor del fracaso en los países que siguen esta estrategia. Las explicaciones para el caso finlandés incluyen mayor exposición al VPH en las jóvenes generaciones, disminución de la calidad interna de los laboratorios de citología y descenso en los esfuerzos de cobertura, ya que algunos países habrían descendido a niveles del 40 % de la población, claramente insuficientes. La importancia de la cobertura es tal que la inmensa mayoría de las mujeres que desarrollan un cáncer de cérvix no ha sido atendida por los sistemas preventivos y, además, esta proporción mayoritaria no ha variado en los últimos diez años ⁽¹⁰⁷⁾.

En Suecia, la implantación de una citología sistemática en los años 60 y considerando un seguimiento de diez años, representó una reducción en la incidencia de cáncer invasivo de un 60 % y un 40 % de la mortalidad ⁽¹⁰⁸⁾.

En Islandia, con citología sistemática entre 1986 y 1995, se redujo la incidencia en un 76 % y la mortalidad en un 67 % ⁽¹⁰⁹⁾.

1.4.3 Técnicas de cribado

1.4.3.1 Citología

La citología es la técnica validada para el cribado del cáncer de cérvix, empleada durante más de 50 años. Su eficacia y eficiencia han sido corroboradas ampliamente en los países en que se ha aplicado de forma programada, sistemática y continuada y ha reducido un 78 % la tasa de cáncer cervical ⁽¹¹⁰⁾.

1.4.3.1.1 Sensibilidad y Especificidad de la citología

Varias revisiones bibliográficas han valorado la exactitud del cribado con citología comparado con el diagnóstico histológico. En una revisión de 62 trabajos previos a 1995, los rangos de sensibilidad y especificidad fueron muy amplios, del orden del 11-99 % y el 14-97 % respectivamente ⁽¹¹¹⁾.

Otra revisión de 94 trabajos con citología convencional confirma la gran variación individual de sensibilidad y especificidad. Entre 12 estudios seleccionados por su mejor metodología, el rango de sensibilidad fue del 30-87 % y el de especificidad del 86-100 % ⁽¹¹²⁾.

Las notables diferencias en la sensibilidad de la citología entre las distintas publicaciones pueden explicarse por la escasa reproductibilidad de la citología o a diferentes sesgos, en el proceso de revisión en la selección de los casos, en el umbral de valoración o en el estándar de referencia utilizado.

1.4.3.1.2 Citología en medio líquido

En la citología en medio líquido, la muestra se coloca en un medio de conservación líquido antes de hacer la extensión. En dicho medio se desprenden las células que posteriormente son filtradas y extendidas en capa fina. Facilita la lectura al eliminar sangre, grumos y otros artefactos, con el consiguiente aumento de muestras satisfactorias para su valoración y a priori se pensó que podría mejorar la capacidad de detección de lesiones intraepiteliales. Una ventaja adicional es que permite realizar test de VPH u otras técnicas auxiliares en la misma muestra de forma diferida ⁽¹¹³⁾.

A medida que se avanza en la implementación de esta técnica, se confirma su eficacia en la disminución de la tasa de muestras inadecuadas, que pasa del 9,72 al 1,6 %

pero no se registra ningún aumento significativo en la tasa de detección de lesión intraepitelial ⁽¹¹⁴⁾.

Datos recientes confirman que este tipo de citología no mejora la sensibilidad ni especificidad de la citología convencional de calidad para el resultado de lesión de alto grado o superior ⁽¹¹⁵⁾.

1.4.3.1.3 Clasificación citológica de Bethesda

El conocimiento de la carcinogénesis cervical y el diagnóstico citológico, motivaron una reunión de representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda (Maryland) en 1988. Fruto de dicha reunión surgió un nuevo sistema de nomenclatura para informes citológicos ginecológicos (Sistema o Clasificación de Bethesda), en el que se unificaron criterios y se adoptaron recomendaciones que la experiencia general acumulada aconsejaban.

La parte fundamental de esta nueva clasificación fue la elaboración de un sistema binario para catalogar las anormalidades celulares preneoplásicas en el extendido citológico, denominándolas lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo. El término “alto grado” incluye el CIN 2 y CIN 3 de la clasificación de Richart, y el término “bajo grado” el CIN 1 y las alteraciones celulares producidas por Papilomavirus (VPH). Esta clasificación fue difundida en 1988 ⁽¹¹⁶⁾, mínimamente modificada en 1991 ⁽¹¹⁷⁾ y actualizada recientemente en 2001 ⁽¹¹⁸⁾.

La clasificación de Bethesda en su versión de 2001 tiene las siguientes categorías:

- Alteraciones en células escamosas
 - Células escamosas atípicas (ASC)
 - De significado indeterminado (ASC)
 - No puede excluirse lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H)
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) que incluye cambios por VPH / displasia leve / neoplasia cervical intraepitelial 1 (CIN 1).
 - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL) que incluye cambios por displasia moderada y grave, carcinoma in situ, CIN 2 y CIN 3.
 - Con hallazgos sospechosos de invasión.
 - Carcinoma escamoso
- Alteraciones en células glandulares
 - Células glandulares atípicas (ACG) (especificar endocervical, endometrial o sin especificar).
 - Células glandulares atípicas, posible neoplasia (ACG-H) (especificar endocervical, endometrial o sin especificar).
 - Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)
 - Adenocarcinoma
 - Endocervical
 - Endometrial
 - Extrauterino
 - Sin especificar (NOS)
 - Otros
- Otras neoplasias malignas (especificar)

1.4.3.2 Test de determinación de VPH

Aunque la citología cervical es considerada como la mejor técnica jamás utilizada por la medicina preventiva, tiene una gran limitación, su baja sensibilidad, alrededor del 60%. Por ello, los nuevos protocolos de cribado recomiendan el test de VPH como herramienta primaria, reservando la citología para aquellos casos en que se diagnostique una infección VPH ⁽¹¹⁹⁾.

Las pruebas para la detección del VPH analizan la presencia de secuencias de ADN viral y se basan en la especificidad complementaria entre las bases nitrogenadas de los ácidos nucleicos. Una secuencia de DNA solamente hibrida de modo muy específico con otros ADN o ARN complementarios. El modo de detección de los híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación marcan las diferencias entre las diferencias técnicas ⁽¹²⁰⁾. Estas técnicas permiten identificar no solo el tipo de VPH sino también los diversos factores moleculares que modifican el riesgo en la infección por el VPH, como la carga y la integración virales ⁽¹²¹⁾.

Entre estas técnicas se encuentran:

- Sistema de captura de híbridos

El sistema de captura de híbrido es un método de amplificación de señal basado en la hibridación de una sonda marcada de ARN de secuencia complementaria al ADN de VPH. Los híbridos ADN-ARN son capturados y fijados a la pared de una placa por anticuerpos monoclonales y la reacción es detectada mediante un sustrato quimioluminiscente, aportando una señal de medida semicuantitativa. Se utilizan dos mezclas de sondas que identifican tipos de VPH de alto y bajo riesgo. Los tipos de alto riesgo detectados son 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 y 68.

La utilización de este ensayo se ha generalizado en muchos países debido a la gran cantidad de estudios realizados que han demostrado su precisión y reproducibilidad lo que ha llevado a la aprobación por la FDA como test diagnóstico ⁽¹²²⁾.

➤ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Es el sistema de amplificación molecular más utilizado en el laboratorio y se basa en la utilización de dos o más oligonucleótidos sintéticos (*primers*) que detectan por hibridación un fragmento diana de ADN e inician una reacción de polimerización obteniendo nuevas copias y permitiendo su detección con mayor sensibilidad.

Aplicado al diagnóstico de VPH admite dos diseños según se amplifiquen de forma general o específica los diversos serotipos víricos. La amplificación de un solo serotipo en una sola reacción obliga a múltiples ensayos para cubrir una diversidad de serotipos adecuada por lo que no es idónea para técnicas de cribado en las que se desconoce cuáles pueden ser los tipos infectantes. Por ello se ha generalizado la utilización de *primers* que reconocen regiones conservadas del genoma vírico, especialmente L1 y en menor medida E6.

Tiene una elevada sensibilidad y es capaz de detectar hasta un mínimo de 10 copias de ADN viral entre un millón de células. Una de sus principales ventajas es que permite identificar el tipo específico de VPH ⁽¹²⁰⁾.

➤ Hibridación reversa

Es un procedimiento que combina la PCR y la técnica de hibridación. Las muestras son amplificadas y posteriormente se hibridan con oligonucleótidos específicos fijados a un soporte de nitrocelulosa o nylon.

1.4.3.3 Marcadores moleculares

El test de cribado ideal debería tener, además de una elevada sensibilidad, un elevado valor predictivo y seleccionar exclusivamente a mujeres con enfermedad significativa (HSIL o cáncer) o con potencial de progresión. Sin embargo, tanto la citología como el análisis de VPH detectan un exceso de mujeres con resultado positivo o no concluyente, (ASCUS, LSIL), pero sin lesiones significativas o que regresarán espontáneamente. Esto motiva una elevada sobrecarga asistencial para su diagnóstico o tratamiento ⁽⁸⁵⁾.

Para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo, se están investigando nuevos marcadores moleculares que sean mejores indicadores de enfermedad significativa o con potencial de progresión. Ya existen trabajos publicados que sugieren que estos nuevos marcadores podrían ser altamente sensibles, específicos y eficientes y permitirán desarrollar nuevas pruebas para un diagnóstico más precoz del cáncer ⁽¹²³⁾.

1.4.3.3.1 Sobreexpresión de la proteína p16 INK4A/ Test dual

Entre estos nuevos marcadores el más estudiado es la sobreexpresión de la proteína P16 INK4a que es un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK), cuya principal acción es mantener activada a la proteína pRb, inhibiendo su fosforilación.

Cuando el VPH infecta la célula puede empezar a expresar diversos oncogenes, entre ellos E6 y E7. E6 interacciona con la proteína de supresión tumoral p53 y la degrada, generando células con incapacidad de corregir los errores de material genético antes de iniciar la división celular, es decir, células inestables. La expresión del oncogen E7 inactiva la acción de pRb, llevando a la célula a división celular. Debido al fenómeno

de *Feedback* entre p16 y pRb, este hecho condiciona una sobreexpresión de p16 a nivel celular, como intento, sin éxito, de frenar la división celular ^{(124) (125) (126) (127)}.

Sin embargo, la principal limitación del empleo de la tinción con p16 en citología es que un porcentaje pequeño de células no displásicas pueden expresar p16. Este hecho condiciona que se deban emplear parámetros de morfología celular para poder discriminar aquellas células anormales de las atróficas y metaplásicas ⁽¹²⁸⁾.

Con el fin de evitar factores de confusión asociados a esta limitación de la técnica en citología en medio líquido, se ha evaluado la coexpresión de nuevos marcadores junto a p16, que eliminen el criterio morfológico de la interpretación. Así se ha diseñado un nuevo parámetro de evaluación que consiste en la tinción conjunta de p16 con Ki-67 (test dual), una proteína implicada en la transcripción del ARN ribosomal y que constituye un marcador de proliferación celular. La presencia sincrónica de un marcador de proliferación celular, como es Ki-67, junto con un marcador de inhibición del ciclo celular como es p16, traduce una desregulación del ciclo celular independientemente de la presencia de alteraciones morfológicas. Se correlaciona con la presencia de transformación oncogénica inducida por VPH de alto riesgo y proporciona un criterio objetivo para identificar aquellas mujeres con mayor riesgo de tener una lesión de alto grado ^{(129) (130)}.

1.4.3.3.2 Detección de ARN mensajero de E6 y E7

La persistencia de la infección por VPH está condicionada a la integración del virus en el cromosoma celular, lo que conduce a la ruptura del genoma vírico a nivel de la región de E2, y la falta de expresión de su proteína E2, la cual tiene la actividad funcional de limitar la expresión de E6 y E7. En consecuencia, los niveles elevados de E6 y E7 son responsables de efectos celulares que provocan la transformación maligna de la

célula. Medir la expresión de los genes E6 y E7 mediante la detección de su ARNm constituye un test indicativo de integración celular y tiene un valor predictivo positivo en las lesiones de bajo grado superior a la detección del ADN vírico.

1.4.3.3 Metilación del ADN

Estudios preliminares sugieren que el estudio de los niveles de metilación de varios genes (PAX1, SOX1 y NKX6-1) puede llegar a convertirse en un prometedor marcador para la detección de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer ⁽¹³¹⁾.

1.4.3.4 Estudio de la carga vírica

Aunque existen numerosos intentos de relacionar la carga vírica como marcador pronóstico de la infección por VPH no existen evidencias de su utilidad. El número de copias del genoma vírico está aumentado en las infecciones replicativas de la mujer joven tanto o más que en las células tumorales, en donde la integración puede conducir a un bajo nivel de expresión del genoma. Solo en los casos de infección persistente por VPH16 se ha demostrado una correlación suficiente. Por ello, no se considera un marcador adecuado para su utilización clínica ⁽¹³²⁾.

1.4.3.5 Detección de integración del ADN vírico

Es conocida la importancia de la integración del ADN vírico, la cual puede ser responsable de la sobre-expresión de las proteínas oncogénicas E6 y E7. Se ha comercializado una técnica que determina este fenómeno mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) ⁽¹³²⁾.

1.4.3.3.6 Ganancia del brazo q del cromosoma 3

Se ha propuesto como posible factor predictivo de progresión. Estudios de genética molecular han demostrado que la ganancia del brazo cromosómico 3q es la alteración genética más frecuentemente observada en los carcinomas invasivos del cérvix, siempre relacionada con la infección por el VPH de alto riesgo, llegando a detectarse en más del 90 % de los casos ⁽¹³³⁾.

1.4.4 Protocolo de cribado actual en España

Los últimos avances en el conocimiento sobre las pruebas de cribado, su eficacia, pautas y criterios de aplicación y conducta ante resultados anormales han motivado que en octubre del 2014 se publicara en España la “*Guía de prevención del cáncer de cuello de útero*” ⁽¹³⁴⁾, documento que nació con el consenso de la Sociedad Española de Ginecología, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, Sociedad Española de Anatomía Patológica y Sociedad Española de Citología y avalado por la Sociedad Española de Epidemiología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, Sociedad Española de Atención Primaria y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Las recomendaciones sobre cribado que avala este documento son:

- Edad de inicio del cribado: 25 años

Los programas de cribado no deben comenzar antes, independientemente de la edad de inicio de relaciones sexuales u otros factores de riesgo.

Importante: Aconsejar vacunación anti VPH (población de alta prioridad de vacunación según la OMS).

- Cribado en mujeres entre 25 y 30 años: Citología cervical cada tres años
- Cribado en mujeres entre 30 y 65 años: Tres posibles opciones:
 - Opción *preferente*: Test VPH cada 5 años
 - Opción aceptable: Citología más Test de VPH (co-test) cada 5 años
 - Opción aceptable: Citología cada 3 años
- Fin del cribado: 65 años, siempre que se cumplan los siguientes criterios:
 - Mujer con 3 citologías previas negativas en los 10 años previos
 - Mujer con 2 pruebas VPH o co-test negativos en los últimos 10 años.
 - Sin antecedentes de CIN en los 20 años previos
- Cribado en mujeres con Histerectomía previa por patología no relacionada con infección VPH: No realizar cribado.
- Cribado en mujeres con antecedentes de CIN 2+: Cribado durante 20 años
- Cribado en mujeres Inmunodeprimidas:
 - Citología anual a partir de los 21 años
 - Co-test a partir de los 30 años:
 - ➔ Cada 3 años si $CD4 > 200$ o en tratamiento antirretroviral
 - ➔ Anual si $CD4 < 200$ o no tratamiento antirretroviral

1.4.5 Cribado y vacunación VPH

La vacunación cambiará la epidemiología del VPH y la CIN por lo que habrá que modificar el protocolo de cribado debido a una serie de razones ⁽¹⁰⁷⁾:

1) La vacunación reducirá la incidencia del cáncer cervical en las mujeres más jóvenes, por lo cual disminuirá la eficiencia del cribado en estas edades y permitirá su inicio más tardío.

2) Disminuirá el valor predictivo positivo (VPP) de cualquier test de cribado ya que el VPP disminuye cuando la enfermedad se hace menos frecuente.

3) Aumentará el valor predictivo negativo (VPN) de dichos test ya que el VPN aumenta cuando la enfermedad se hace menos frecuente.

4) La disminución del VPP y el aumento de VPN redundarán en el intervalo entre los cribados que podrán alargarse con mínimo impacto sobre la efectividad pero con notable reducción de los costes.

5) Al haber menos citologías positivas, serán menos las mujeres remitidas a colposcopia.

6) Reducción de la incidencia de cáncer pero probablemente algo menor que la esperada por los tipos de VPH cubiertos por la vacuna debido al efecto de remplazo de serotipos. Se desconoce si este efecto puede llegar a ser real o un artefacto fruto del desconocimiento actual sobre la dinámica de la infección con los múltiples tipos existentes de VPH ⁽¹³⁵⁾.

1.5 Patología cervical relacionada con la infección por VPH

1.5.1 Alteraciones histológicas inducidas por la infección viral

De todos los epitelios susceptibles de ser infectados por el VPH, el epitelio cervical es el más vulnerable al contagio, dado el alto índice mitótico que presentan las células en la unión escamocilíndrica, donde es frecuente observar fenómenos de metaplasia escamosa.

El proceso de carcinogénesis cervical supone la implicación de una serie de eventos, de los cuales, la actividad sexual ocupa el primer lugar, pues es el evento que permite la llegada del VPH al epitelio cervical y una vez ahí el virus accede a las capas basales de este epitelio metaplásico aprovechando pequeñas fisuras en las capas superficiales producidas, generalmente, durante la actividad sexual.

Una vez que el virus ha logrado internarse en la célula que le ha de servir como huésped, utilizará la maquinaria biológica de ésta para desarrollar su ciclo vital y diseminarse. El ADN vírico está en forma episomal en el núcleo de la célula infectada. Por efecto de la infección vírica se estimula la proliferación de las células basales del epitelio, engrosándose la capa espinosa (acantosis). El ADN vírico se replica de forma acelerada al diferenciarse las células. En las células coilocíticas de las capas superficiales tiene lugar el ensamblado del virus. La descamación de estas células cargadas de viriones contribuirá a diseminar la infección ⁽¹³⁶⁾.

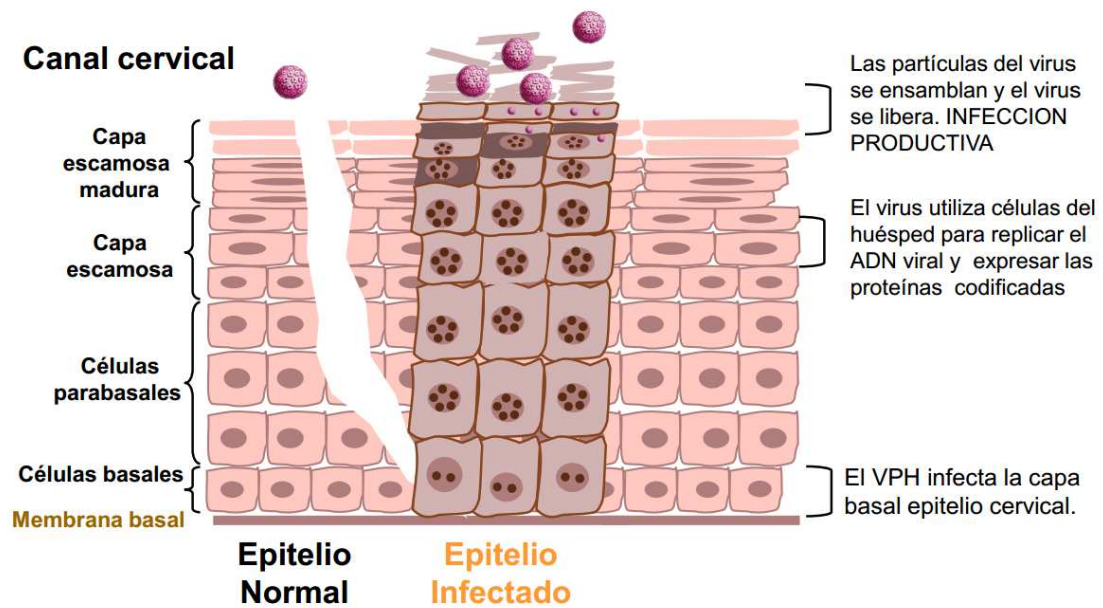


Figura 9: Ciclo de vida del VPH en el cérvix ⁽¹³⁷⁾ .

Los cambios histológicos que el virus induce en el epitelio vienen presididos por una pérdida de la diferenciación y maduración normal del epitelio escamoso. Estos cambios son ⁽¹³⁶⁾:

- Ausencia de estratificación
- Pérdida de la polaridad de los núcleos
- Diferencias en el tamaño y forma de las células escamosas
- Aumento de la relación núcleo-citoplasma
- Núcleos hipercromáticos con cromatina irregular
- Aumento del número de mitosis e incluso, mitosis anormales

En conjunto, el epitelio tiene un aspecto más denso, con presencia de células de tipo basal o parabasal que tienden a proliferar de forma anómala y alteran la arquitectura epitelial normal. En las capas intermedias y superficial se observa con frecuencia la

presencia de células con un halo claro que rodea al núcleo o atipia coilocítica, que se atribuye a un efecto citopático por la infección por VPH ⁽⁷⁾.

A estas alteraciones histológicas inducidas por la infección viral se las denomina en la actualidad *Neoplasia Cervical Intraepitelial* o *CIN* de la terminología anglosajona (Cervical Intra-Neoplasia), aunque en muchas ocasiones se hace referencia a ellas utilizando el término “displasia”, término que etimológicamente viene del griego y en el que “plasia” hace referencia a desarrollo o crecimiento ⁽¹³⁸⁾.

Ya en 1910, Rubin observó que existían alteraciones epiteliales en las zonas adyacentes a tumores invasores de cuello de útero, que ofrecían una imagen histológica semejante a la neoplasia vecina, aunque con la salvedad de estar limitada al propio epitelio; este hecho no es otro que el que conocemos en la actualidad como *carcinoma in situ* definido ya en 1968 por la OMS como “un epitelio que tiene las características histológicas y citológicas propias del carcinoma aunque limitadas al epitelio de superficie ecto o endocervical” ⁽⁷⁾. En un principio se pensó que solo el carcinoma in situ tenía la capacidad de evolucionar a la invasión pero pronto se observó que algunos casos diagnosticados como *displasia*, con menor grado de alteración morfológica, también eran susceptibles de evolucionar a carcinoma invasor, surgiendo el término de *Neoplasia Cervical Intraepitelial*, creado por Richart en 1973 ⁽⁸⁾ para designar a todas aquellas alteraciones histológicas cervicales intraepiteliales con capacidad para progresar a enfermedad invasiva, considerándoselas, por tanto, lesiones premalignas.

La gravedad de estas lesiones depende de la cantidad de epitelio afectado por las células indiferenciadas y según esto se distinguen tres grados de CIN:

- CIN 1 (displasia leve) cuando las alteraciones citológicas se limitan al tercio inferior del epitelio. Se consideran lesiones de bajo grado
- CIN 2 (displasia moderada) si afectan los dos tercios inferiores, considerada como lesión de alto grado.
- CIN 3 (displasia severa) y carcinoma in situ (CIS) cuando está comprometido todo el espesor epitelial. También se consideran lesión de alto grado. Diferenciar entre displasia severa y CIS resulta muy difícil en ocasiones, por lo que diferentes patólogos pueden emitir diferentes diagnósticos. Algunos patólogos consideran que si hay mitosis atípicas en la capa celular más superficial se trata de CIS y si no las hay es una displasia severa.

Cuando hay rotura de la membrana basal, con penetración de células epiteliales en el estroma, se trata de un *carcinoma inicialmente invasivo*.

En la historia natural de los tumores se han descrito dos fases bien diferenciadas. En la primera fase, las células tumorales están incluidas dentro del epitelio. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular, pudiendo persistir así durante meses o años y careciendo de potencial metastásico. La segunda fase, vascular o angiogénica, es debida a la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular por el epitelio anormal y/o células del sistema inmune, y se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial, con capacidad de invasión y producción de metástasis ⁽⁷⁾.

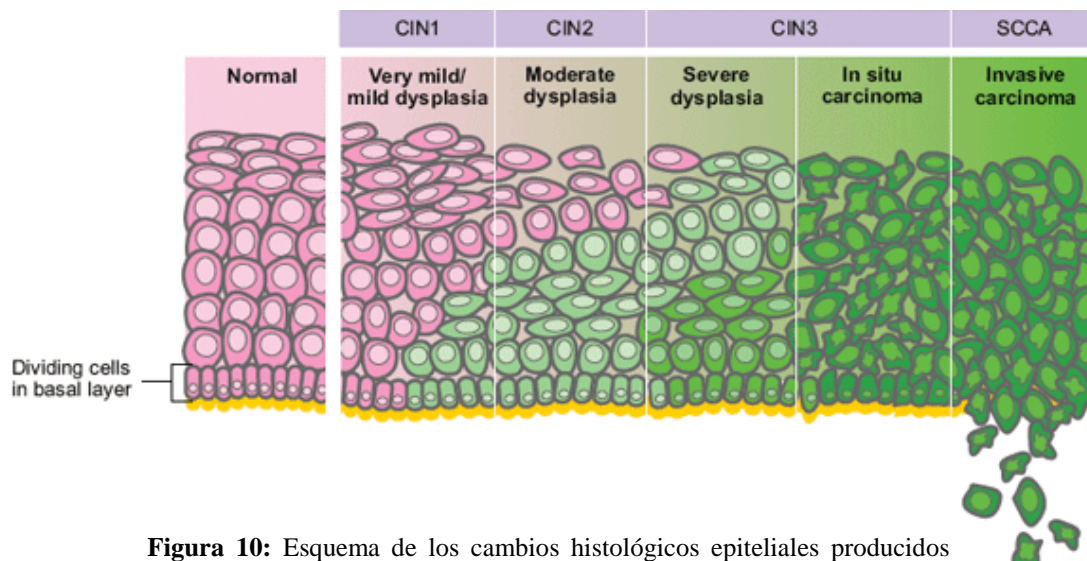


Figura 10: Esquema de los cambios histológicos epiteliales producidos por la infección por VPH ⁽¹³⁹⁾.

El comportamiento de la neoplasia intraepitelial escamosa se ha estudiado en forma extensa. Oster ⁽¹⁴⁰⁾ publicó en 1993 una revisión exhaustiva en la que encontró que la probabilidad aproximada de regresión espontánea de las lesiones CIN 1 era del 60 %, la persistencia del 30 %, la progresión a CIN 3 del 10 % y la progresión a carcinoma invasivo del 1 %.

Alrededor de la tercera parte de las lesiones de alto grado sufre regresión espontánea, mientras que la mayoría de ellas persiste o progresa. El riesgo de que un CIN 3 progrese a carcinoma invasivo es del 12 %. El tiempo de tránsito entre los distintos grados de CIN es difícil de evaluar. En un gran estudio prospectivo, Richart y Barron (1969) observaron que el período promedio de tránsito hasta carcinoma in situ, a partir de una displasia muy ligera era de 85 meses, 58 meses desde la displasia leve, 38 desde la displasia moderada y solo 12 desde la displasia grave ⁽¹⁴¹⁾.

1.5.2 Epidemiología de las lesiones cervicales relacionadas con la infección VPH

1.5.2.1 Epidemiología de las lesiones preinvasivas

Resulta muy difícil conocer la verdadera incidencia y prevalencia de las lesiones precursoras del cérvix uterino por varios motivos:

- Depende del método diagnóstico.
- Del criterio diagnóstico (por ejemplo, lo que para unos es un CIN 2 para otros no le es).
- Del tipo de población estudiada.

Estadísticas antiguas encuentran una prevalencia de las displasias (excepto CIS) que oscila entre 29 y 380 por 1.000.000 mujeres/año ⁽¹⁴²⁾, mientras que la incidencia va desde 78 a 147 ⁽¹⁴³⁾.

En una revisión en 1996, Comino ⁽¹⁴⁴⁾ encuentra que entre el 0,7 % y el 11,63 % de todas las citologías mostraban una CIN y, en su propio material observa un 2,66 % de CIN citológico de los que el 65,57 % se confirmaron histológicamente.

En Estados Unidos el 5-7 % de las citologías muestran alguna alteración que va desde atipias hasta lesión de alto grado ⁽¹⁴⁵⁾, lo que representa 3,5 millones de citologías/año.

En España, Vilaplana y Cortés en 2005 revisan el material de doce laboratorios, en total 331.855 citologías y encuentran un 4,05 % de citologías anormales, de las cuales el

2,01 % eran ASCUS, el 0,13 % ASC-H, el 0,28 % ASCUS/ASC-H. Un 1,32 % se informaron como lesiones de bajo grado y el 0,31 % como lesiones de alto grado ⁽¹⁴⁶⁾.

La CIN se suele detectar en mujeres más jóvenes, varios años antes del diagnóstico de cáncer. La CIN se suele diagnosticar en la década de los veinte, el CIS entre los 25 y 35 años y el cáncer invasor después de los 40, unos 13 años tras el diagnóstico de CIN 3 ⁽¹⁴⁶⁾.

1.5.2.2 Epidemiología del carcinoma de cérvix

El carcinoma de cérvix (CC) representa, a nivel mundial, el 12 % de todos los cánceres de la mujer, siendo el segundo más frecuente tras la mama, aunque en países en vías de desarrollo es el primero en incidencia (estos países soportan el 83 % de los CC diagnosticados en el mundo) ⁽²⁾. La edad media de aparición es de 47 años, con un pico entre 45 y 49 años. La incidencia en mujeres menores de 20 años es muy pequeña y tan solo el 10 % se diagnostican después de los 75 años ⁽²⁾.

En España, se diagnostican anualmente unos 2000 casos nuevos, siendo la incidencia de 7,6/100.000 mujeres/año, y la mortalidad de 2,2/100.000 mujeres /año ⁽²⁾, si bien la incidencia está aumentando en los últimos años a razón de 0,7 % anual según datos del EUROGIN ⁽¹⁴⁷⁾ del año 2005.

1.5.3 Diagnóstico de la patología cervical relacionada con la infección por VPH

1.5.3.1 Diagnóstico de la neoplasia intraepitelial

Ante el resultado de una citología anormal, realizada por protocolo de cribado, debe establecerse, un diagnóstico de confirmación basado en el estudio histológico del estudio en el que se originan las células anormales. Para esta finalidad la colposcopia es la técnica de elección, ya que es un método insustituible en el protocolo de diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales y del cáncer inicialmente invasivo ⁽¹⁴⁸⁾. El diagnóstico final siempre debe integrar la información clínica y colposcópica junto con los resultados de laboratorio.

1.5.3.1.1 Colposcopia

La colposcopia es una técnica basada en la exploración magnificada de los epitelios del cuello uterino, vagina, vulva y, recientemente, de ano. Su objetivo fundamental, actualmente bien reconocido y aceptado, es el diagnóstico y orientación terapéutica de las lesiones invasivas o pre-invasivas del tracto genital inferior (TGI) ⁽¹⁴⁸⁾.

1.5.3.1.2 Estudio histológico

El estudio histológico, tanto de la biopsia de la zona colposcópicamente sospechosa de lesión de alto grado como del legrado endocervical o la conización realizada con fines diagnósticos, es la única prueba que permite la confirmación o no de

dicha lesión y por tanto, se considera el “Gold Standard” en el diagnóstico de dicha patología ⁽¹⁰⁷⁾.

1.5.3.2 Diagnóstico del cáncer de cérvix

Las herramientas diagnósticas utilizadas ante un cáncer de cérvix van a depender del estadio en que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico.

En aquellos casos en los que la lesión no es visible el protocolo diagnóstico es similar al descrito para las CIN.

En los casos en los que la lesión es visible se basa en el estudio histológico de la biopsia de la zona patológica, evitando la zona central por el riesgo de obtener únicamente tejido necrótico ⁽¹⁴⁹⁾.

1.5.4 Tratamiento de la patología cervical relacionada con la infección por VPH

1.5.4.1 Tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical

La elección de la mejor opción terapéutica para las pacientes con lesiones premalignas del cuello uterino persigue erradicar las lesiones y prevenir el desarrollo un carcinoma invasor pero a la vez minimizar los efectos adversos y evitar el sobre tratamiento.

1.5.4.1.1 Tratamientos escisionales

Implican la escisión de toda la zona de transformación con el objetivo de que pueda ser evaluada histológicamente. Se puede realizar en todos los casos que requieran tratamiento. Su indicación es obligatoria en los siguientes casos:

- Colposcopia no satisfactoria
- Lesión endocervical
- Lesión glandular
- Antecedente de tratamiento de lesión cervical
- Imposibilidad de seguimiento.

Como ventajas, que permite confirmar la histología exacta y valorar los márgenes quirúrgicos (escisión incompleta) así como descartar invasión del estroma. Como inconveniente, dificultad en la valoración histológica de los márgenes de resección en aquellas técnicas que producen daño térmico (láser y asa diatérmica).

Técnicas:

- Exéresis con asa diatérmica.

Se utilizan diferentes acrónimos para designar el procedimiento como “loop electro-excision procedure” (LEEP) o “large loop excision of transformation zone” (LLETZ). Es una técnica sencilla, rápida de realizar y de bajo coste. Se pueden utilizar terminales con asas de diferente forma y tamaño. El asa elegida y el tipo de escisión deben adaptarse a las características lesionales. Se recomienda realizar escisiones en una sola pieza evitando la fragmentación. En lesiones con afectación profunda del endocérnix es preferible realizar una doble escisión exocervical y endocervical (en sombrero de copa). Actualmente el asa diatérmica es la técnica escisional más ampliamente utilizada.

- Conización con láser

Es una técnica que requiere un equipo más complejo y caro. Su aplicación requiere mayor entrenamiento. En general provoca más artefacto térmico que el asa diatérmica. Actualmente su uso es excepcional.

- Conización con bisturí

Permite la escisión de lesiones extensas y una óptima valoración de los márgenes de resección (importante en casos con sospecha de invasión o ante enfermedad glandular). Es un método menos conservador que con frecuencia provoca mayor escisión de tejido cervical y consecuentemente mayor distorsión anatómica. Desde hace años es una técnica prácticamente en desuso y sustituida por la conización con asa diatérmica

(134)

1.5.4.1.2 Tratamientos destructivos

El objetivo es la eliminación o destrucción completa de la lesión incluyendo la totalidad de la zona de transformación. Se puede realizar en casos seleccionados que requieran tratamiento y que cumplan los siguientes requisitos:

- Colposcopia satisfactoria
- Sin evidencia de lesión endocervical
- Sin evidencia de microinvasión o invasión
- Sin sospecha de neoplasia glandular
- Resultados concordantes (citología y biopsia)
- Especial indicación en la afectación vaginal de la CIN (junto con tratamiento escisional).

Como ventaja, que es un procedimiento poco invasivo, aplicable incluso sin anestesia local. En caso de crioterapia ausencia de sangrado. Como inconvenientes, imposibilidad de evaluar histológicamente toda la lesión de HSIL/CIN 2-3 lo que implica riesgo de destrucción inadvertida de áreas con microinvasión o invasión, además la crioterapia no permite controlar con exactitud la cantidad de tejido destruido.

Técnicas:

- Crioterapia

Técnica simple, económica y accesible en entornos con bajos recursos.

Aunque existen sondas con diferente tamaño y forma es un tratamiento poco selectivo.

- Vaporización con láser de CO₂

Técnica compleja y cara que requiere mayor aprendizaje. Su uso bajo control colposcópico permite una destrucción selectiva del tejido y un adecuado control de la profundidad del mismo ⁽¹³⁴⁾.

1.5.4.2 Tratamiento del cáncer de cérvix

Existen diversas opciones terapéuticas en función del estadio clínico y factores pronósticos ⁽¹⁴⁹⁾:

- Conización
- Traquelectomía simple o radical
- Histerectomía simple (extrafascial) o radical
- Radioterapia radical (RDT) más Quimioterapia concomitante (QMT)

1.6 Patología cervical relacionada con la infección por VPH en un grupo etario especial: Adolescentes y mujeres jóvenes

1.6.1 Concepto actual de adolescencia

Llamamos adolescencia a la etapa que llega después de la infancia y que abarca desde la pubertad hasta el completo desarrollo del organismo.

Se trata de un cambio de cuerpo y mente pero que no solo acontece en el propio adolescente, sino que también se conjuga con su entorno. Cabe destacar que la adolescencia no es lo mismo que la pubertad, que se inicia a una edad específica a raíz de las modificaciones hormonales. La adolescencia varía su duración en cada persona. También existen diferencias en la edad en que cada cultura considera que un individuo ya es adulto ⁽¹⁵⁰⁾.

1.6.2 Sexualidad en adolescentes y mujeres jóvenes

La sexualidad es una dimensión fundamental de la especie humana que se inicia con la propia vida y trasciende lo biológico al vincularse con los sentimientos, las emociones y las relaciones. De acuerdo con la OMS la sexualidad abarca al sexo, las identidades, el género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual.

Hoy la sexualidad adquiere una relevancia especial en la cotidianidad de nuestros adolescentes, quienes establecen relaciones entre sí mediadas por la red y generan nuevos vínculos motivados por sus necesidades.

Las características que les son propias, como el deseo de experimentar y la curiosidad, sumadas al despertar sexual, los coloca en una situación de vulnerabilidad que los expone a situaciones de riesgo producidas por encuentros casuales con personas desconocidas. Es por ello que preocupan las formas de vincularse de los adolescentes en torno a su sexualidad y la interacción a través de las tecnologías ⁽¹⁵¹⁾.

Uno de los aspectos que más ha cambiado en las últimas décadas es la edad de inicio de relaciones sexuales. El estudio Afrodita publicado en 2009 revela que dicha edad de inicio de actividad sexual ha bajado casi seis años respecto al de las mujeres que ahora tienen entre 56 y 65 años, situándose ahora en los 16,9 años de media ⁽¹⁰⁴⁾.

Otro aspecto de la sexualidad de los adolescentes es la alta frecuencia con que los adolescentes cambian de pareja, mantienen relaciones casuales o grupales, estando muchas veces estas prácticas asociadas al consumo de alcohol o el policonsumo de sustancias ⁽¹⁵¹⁾.

Estos comportamientos llevan consigo un aumento de las enfermedades de transmisión sexual. En Estados Unidos, 9 millones de adolescentes se infectan anualmente; las infecciones más frecuentes, las de VPH, Chlamydia y Gonococo ⁽¹⁵²⁾.

El embarazo temprano y/o imprevisto, el parto y la paternidad son consecuencias significativas de la actividad sexual adolescente. La mayoría de embarazos adolescentes son imprevistos y constituyen una quinta parte de todos los embarazos no deseados ⁽¹⁵³⁾.

1.6.3 Asistencia ginecológica en la adolescencia

La accesibilidad de las adolescentes a los centros de asistencia sanitaria es tan importante desde el punto de vista geográfico como administrativo: disponibilidad amplia de horarios para la atención, fácil ubicación del lugar y recepción cordial.

Uno de los objetivos a lograr debería ser que existiera una atención personalizada, continua y longitudinal. Todo ello dependerá en gran parte de cómo se haya sentido la joven en la primera consulta y si sus derechos a la confidencialidad, la privacidad y la consideración de su motivo de consulta hayan sido respetados. Esta forma de atención fortalece el vínculo médico-paciente, refuerza la confianza para poder compartir sus problemas, mejora el cumplimiento de las recomendaciones que se le brindan y garantiza la continuidad de la atención.

La demanda espontánea o la programada deben aprovecharse como oportunidades de acercamiento de la joven al sistema de salud, detectar los motivos manifiestos y latentes de la consulta e indagar sobre aspectos que puedan implicar conductas de riesgo, violencia familiar, abuso sexual adicciones, entre otras.

1.6.4 Características del cuello uterino en la adolescencia

Múltiples estudios han demostrado que la población adolescente es uno de los grupos etarios con tasas más altas de infección por VPH. Un porcentaje muy alto de ellos adquirirán la infección por este virus dos o tres años después del inicio de sus relaciones sexuales. El pico de infección se produce por debajo de los 25 años para luego ir disminuyendo.

La vulnerabilidad de estas mujeres tan jóvenes tiene que ver por un lado con sus hábitos sexuales pero, por el otro, con su propia biología distinta a la de otros grupos etarios. El cuello uterino de las adolescentes tiene grandes áreas de epitelio inmaduro y predominancia de epitelio columnar y metaplásico expuesto hacia la vagina. Durante el desarrollo embriológico el cuello es tapizado por el epitelio columnar mülleriano y más tarde es reemplazado por epitelio escamoso urogenital de la vagina, que avanza hacia el orificio cervical externo uterino. El resultado de esto es un encuentro abrupto entre el epitelio glandular y el escamoso. Esta unión se localiza en la etapa neonatal en el orificio cervical externo y permanecerá allí hasta la pubertad, momento en el cual como consecuencia de los cambios hormonales se producirá una transformación de las células glandulares en escamosas, proceso denominado “metaplasia escamosa”. La consecuencia es el desplazamiento de la unión escamocilíndrica y la adquisición de una zona de transformación, siendo ésta el sitio más vulnerable para las lesiones producidas por la infección por VPH.

Las adolescentes tendrán un área de epitelio glandular expuesto hacia la vagina mayor que en otras etapas de la vida y, así mismo, otra gran área de zona de transformación. El epitelio columnar es un epitelio constituido por una sola capa de células, esto lo hace más frágil y más accesible al acceso del virus a las capas basales aunque recientemente un grupo de trabajo ha puesto en entredicho que la especial vulnerabilidad de las adolescentes al virus VPH esté relacionada con el tamaño de la ectopia ⁽²⁹⁾. Además, el proceso de metaplasia, por su propio mecanismo activo de replicación celular, con un aumento de las mitosis constituye un excelente “entorno” para la replicación de la partícula viral ⁽¹⁵⁴⁾.

En contrapartida, la respuesta inmunitaria de estas jóvenes es mejor que en otras etapas de la vida y esto explica la diferencia de comportamiento de la infección a esta

edad, en la que se registran altas tasas de regresión espontánea de las infecciones en comparación con mujeres mayores ⁽¹⁵⁵⁾.

1.6.5 Epidemiología e historia natural de la infección por VPH en mujeres jóvenes

De todo lo anteriormente expuesto es fácil deducir que las adolescentes y mujeres jóvenes constituyen un grupo de especial riesgo de contagio de infección por VPH ⁽⁴⁵⁾, ya sea por las especiales características de su epitelio cervical que favorece la infección, como por sus prácticas sexuales (inicio precoz de relaciones, numerosas parejas sexuales, no utilización de preservativo, etc.) lo que hace que hasta un 70 % de las mismas se infecten con el VPH.

La mayoría de las infecciones en este grupo etario son transitorias, duran unos meses y desaparecen y presentan un riesgo nulo o muy bajo de desarrollar una enfermedad ⁽¹⁵⁶⁾.

Durante el período de infección, el VPH puede producir displasias cervicales, sobre todo de bajo grado ⁽⁴⁵⁾, que desaparecen espontáneamente cuando se aclara la infección, aunque en la mayoría de las mujeres la infección transitoria no se acompaña de alteraciones citológicas, lo cual sugiere que debe existir un riesgo biológico innato al huésped sin descartar el papel de cofactores de la infección que representan algunos agentes externos como el tabaco ⁽¹⁵⁷⁾.

Otro ejemplo indirecto del distinto comportamiento de la infección por VPH en estas edades respecto de otras son las tasas de carcinoma cervical en las mujeres jóvenes. Según los datos del Centro de Control de Enfermedades estadounidense, el Registro del Programa Nacional de Prevención de Cáncer y el National Center Institute's

Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) para el período comprendido entre 1999 y 2008, incluido el 92 % de la población de los EE.UU., los cánceres de cuello uterino fueron en mujeres de 15 a 40 años de 3063 casos, lo que da una incidencia de 4,30 por cada 100.000 mujeres; de éstos solo el 21 % fueron diagnosticados entre los 20 y los 29 años, el 1 % en menores de 20 años. En menores de 14 años la incidencia fue cercana a cero ⁽¹⁵⁵⁾.

El conocimiento de la historia natural de la infección por VPH en mujeres jóvenes debe condicionar el manejo de las alteraciones tanto cito como histológicas en este grupo etario.

1.6.6 Consideraciones especiales del manejo de la Neoplasia Cervical Intraepitelial

Las guías internacionales y nacionales que establecen el manejo de las alteraciones cito e histológicas del cuello uterino, tienen una recomendación especial respecto al manejo de las mismas en población adolescente y mujeres jóvenes. Estas guías definen a este grupo etario como una población especial que requiere intervenciones basadas en evidencia, sabiendo que la historia natural de las anormalidades cito e histológicas es diferente que en la población adulta. La premisa fundamental es evitar el sobretratamiento. Si bien se discute el beneficio real del cribado en este grupo de pacientes, es claro el daño potencial de intervenciones innecesarias. Los tratamientos escisionales que extirpan tejido lesional y estroma cervical, tienen consecuencias adversas en el futuro reproductivo, incluidos el incremento de la tasa de cesáreas, los partos prematuros y la morbilidad neonatal. También los tratamientos destructivos como crioterapia, vaporización y electrocoagulación pueden tener

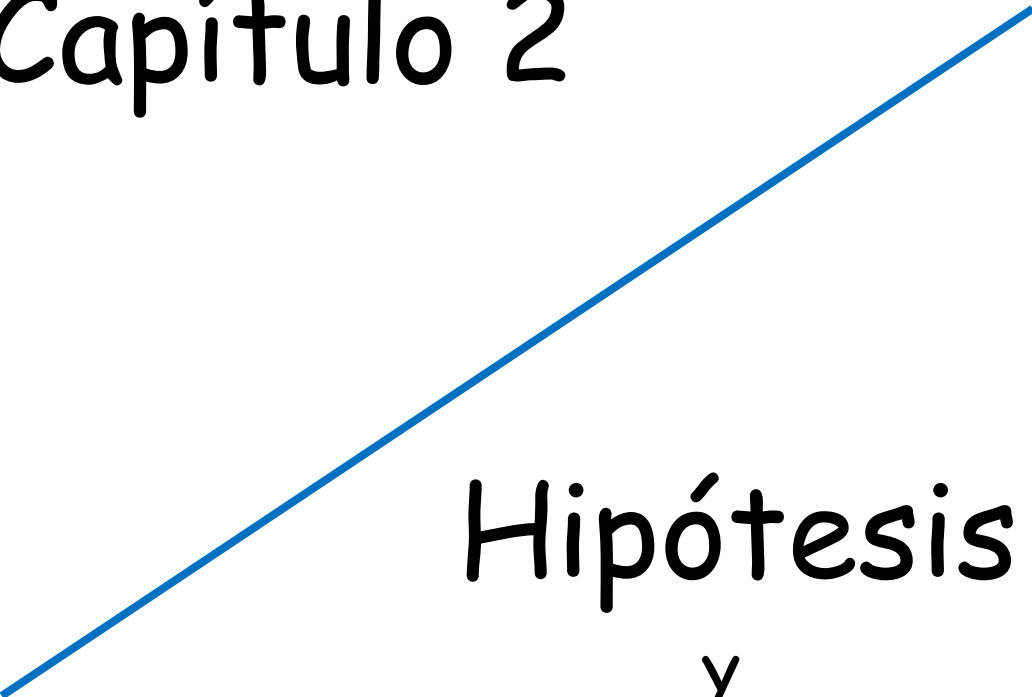
consecuencias adversas en este sentido. De igual manera, hay que considerar el efecto psicológico adverso que significa en una adolescente el cribado, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del cuello uterino.

Por tanto, tratar las lesiones con tan bajo potencial de progresión a lesiones invasoras, diagnosticadas en adolescentes, que tienen su vida reproductiva por delante, debe ser cuidadosamente evaluada ⁽¹⁵⁵⁾.

Basándonos en estos aspectos, la “*Guía de prevención del cáncer de cuello de útero*” ⁽¹³⁴⁾ publicada en España en 2014 y que desarrolla tanto el protocolo de cribado de lesiones preinvasivas e invasivas de cuello uterino como el manejo de alteraciones citohistológicas del mismo, no aconseja dicho cribado en mujeres menores de 25 años, independientemente de la edad de inicio de relaciones sexuales o de otros factores de riesgo asociados, excepto en pacientes inmunocomprometidas en las que se recomienda el inicio del cribado a los 21 años.

No obstante, en el hipotético caso en que este cribado se realice en mujeres de este grupo de edad, el manejo de las alteraciones cito e histológicas debe adaptarse a la historia natural de la infección por VPH en estas mujeres y tener como premisa fundamental la de evitar el sobretratamiento.

Capítulo 2



Hipótesis
y
Objetivos

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis de trabajo y Justificación

La infección por el virus del papiloma humano se considera la infección de transmisión sexual más frecuente. Es la responsable de displasias cervicales de bajo y alto grado (lesiones premalignas) y patología maligna.

Un grupo de especial riesgo de contagio lo constituyen las adolescentes y mujeres jóvenes, lo que hace que hasta un 70 % de las mismas se infecten con el VPH. No obstante, este grupo etario soporta también las mayores tasas de aclaramiento de la infección y, por consiguiente, la desaparición de las lesiones producidas por la misma.

La hipótesis de nuestro trabajo de investigación es que el manejo conservador u observación sin tratamiento de alteraciones citológicas HSIL y lesiones cervicales CIN 2 y CIN 2-3 en mujeres de edad menor o igual a 25 años es una opción segura y eficaz frente al tratamiento escisional.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo principal

Análisis de la regresión, persistencia y progresión de las alteraciones citológicas de alto grado y lesiones histológicas cervicales CIN 2 y CIN 2-3, en mujeres de edad menor o igual a 25 años que han seguido un protocolo de manejo conservador sin tratamiento escisional.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Identificar factores predictivos que nos permitan seleccionar una población candidata a una u otra opción terapéutica.
- Estudiar la concordancia citohistológica ante anomalías citológicas mayores en una población de menos de 25 años.
- Evaluar la incidencia de lesiones de alto grado producidas por un solo serotipo viral y por infección viral múltiple.
- Estudiar el aclaramiento de la infección a largo plazo en la población estudiada.
- Estudiar la incidencia en el grupo de estudio de otras infecciones de transmisión sexual que pudieran actuar de cofactores de progresión.
- Evaluar la correlación entre el diagnóstico anatomopatológico prequirúrgico y el definitivo en aquellas pacientes en las que se realizó una conización cervical.
- Comparar todos los resultados de nuestro estudio con los publicados en la literatura.

Capítulo 3



Material
y
Métodos

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio longitudinal observacional prospectivo.

Inicio del reclutamiento en marzo de 2009.

Fin del reclutamiento en noviembre de 2015.

Ha sido evaluado y aceptado por el Comité Ético del Hospital 12 de Octubre.

3.2 Pacientes

3.2.1 Criterios de inclusión

- Mujeres de edad menor o igual a 25 años pertenecientes al Área asignada, por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, al Hospital Universitario 12 de Octubre que presenten una citología cervical, realizada por protocolo de cribado, con el diagnóstico de alteración escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL): GRUPO 1

- Mujeres de edad menor o igual a 25 años que ya estaban en seguimiento en dicha unidad por otro motivo y a las que se les diagnostica una alteración citológica HSIL o lesión histológica de alto grado susceptible de ser manejada de forma conservadora (CIN 2 o CIN 2-3): GRUPO 2

- Posibilidad de seguimiento.
- Firma de consentimiento informado.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Imposibilidad de seguimiento
- Paciente que deniega consentimiento
- Gestación.
- Inmunosupresión por cualquier causa.
- Antecedente de alteración citológica HSIL.
- Antecedente de lesión de alto grado CIN 3.
- Antecedente de conización cervical.
- Lesión exocervical de alto grado CIN 3.
- Legrado endocervical positivo para lesión de alto grado (CIN2+).
- Citología con sospecha de invasión estromal.
- Diagnóstico histológico de enfermedad invasiva.

3.3 Protocolo del estudio

El seguimiento de estas pacientes tuvo lugar en la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

3.3.1 Protocolo aplicado a pacientes pertenecientes al grupo 1

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
CITOLOGÍA MEDIO LÍQUIDO		X	X	X	X	X	X	X	X
COLPOSCOPIA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
VAGINOSCOPIA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BIOPSIA CERVICAL Y/O VAGINAL SI PROCEDE	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LEGRADO ENDOCERVICAL	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCR VPH	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CULTIVO ENDOCERVICAL	X								

Tabla 1: Tabla que muestra el cronograma del protocolo aplicado a pacientes del grupo 1.

A las pacientes remitidas por HSIL en citología de cribado (GRUPO 1) se les realizó en la visita inicial anamnesis detallada recogiendo antecedentes familiares, personales, obstétricos, ginecológicos y datos relacionados con la epidemiología de la

infección por VPH. Tras informar verbalmente de las pruebas diagnósticas que íbamos a realizar se exploró el aparato genital externo e interno mediante tacto vaginal, especialmente el cuello uterino, su tamaño, consistencia y movilidad. Tras la exploración física se realizó colposcopia, vaginoscopia, biopsia cervical y/o vaginal si imagen anómala, legrado endocervical, toma de muestras para la determinación de DNA-VPH mediante PCR y cultivo endocervical para despistaje de otras infecciones de transmisión sexual (la metodología seguida se comenta en el Capítulo 3.3.3)

Tras el estudio anatomopatológico y biológico se informó a las pacientes del resultado del mismo y se procedió tal y como sigue

➤ Si tras la evaluación inicial o basal el diagnóstico histológico fue de lesión de alto grado tipo CIN 3 exocervical se realizó tratamiento escisional y la paciente se excluyó del estudio.

➤ Si el diagnóstico histológico tras la evaluación inicial o basal fue de lesión de alto grado tipo CIN 2+ endocervical se realizó tratamiento escisional y la paciente se excluyó del estudio.

➤ Ante un diagnóstico histológico en la evaluación inicial o basal de lesión de bajo grado o inferior, CIN 2 o CIN 2-3, se requirió consentimiento informado y se planteó conducta conservadora durante 24 meses, con el siguiente protocolo:

- Se realizaron citología, colposcopia y vaginoscopia con biopsia cervical y/o vaginal si procedía, legrado endocervical y determinación de VPH cada 3 meses durante el primer año siempre que la colposcopia fuera satisfactoria y no se evidenciara una lesión CIN 3+ exocervical o CIN 2+ endocervical.

- En aquellos casos en los que durante el primer año no se evidenció alteración citológica o lesión histológica de alto grado, en los siguientes 12 meses la evaluación se hizo similar pero semestral.
- Por el contrario, si en cualquiera de las citologías realizadas tras el primer semestre del seguimiento aparecían anomalías citológicas de alto grado del tipo ASC-H o HSIL o lesión histológica exocervical CIN 2 o CIN 2-3, se continuó con controles trimestrales durante el primer semestre del segundo año de seguimiento, control que pasó a ser semestral si durante este primer semestre no se evidenció alteración o lesión histológica de alto grado.
- Si durante el seguimiento se llegó al diagnóstico de CIN 2+ endocervical se realizó conización terapéutica.
- Si durante el seguimiento se diagnosticó CIN 3+ exocervical se realizó conización terapéutica
- En aquellos casos en los que el HSIL citológico o la lesión histológica de CIN 2 o CIN 2-3 persistió durante 24 meses, se realizó conización terapéutica.
- Si al completar los 24 meses de seguimiento no hubo evidencia de lesión de alto grado y la determinación de VPH era negativa se remitió a la paciente al protocolo de cribado habitual. En ausencia de lesión y prueba de VPH positiva se realizaron evaluaciones anuales hasta el aclaramiento de la infección.
 - Tras el tratamiento escisional, se procedió al estudio histológico de la pieza de conización.
 - En los casos de cultivo endocervical positivo para cualquier infección de transmisión sexual se realizó tratamiento de la misma y se solicitó serología para despistaje de Hepatitis B, C, HIV y Sífilis.

3.3.2 Protocolo aplicado a pacientes pertenecientes al grupo 2

	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
CITOLOGÍA MEDIO LÍQUIDO		X	X	X	X	X	X	X	X
COLPOSCOPIA		X	X	X	X	X	X	X	X
VAGINOSCOPIA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BIOPSIA CERVICAL Y/O VAGINAL SI PROCEDE		X	X	X	X	X	X	X	X
LEGRADO ENDOCERVICAL	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PCR VPH	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CULTIVO ENDOCERVICAL	X								

Tabla 2: Tabla que muestra el cronograma del protocolo aplicado a pacientes del grupo 2.

A aquellas pacientes que ya se encontraban en seguimiento en la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior a las que se les diagnostica HSIL citológico, CIN 2 o CIN 2-3 (GRUPO 2) se les actualizó su historia clínica en relación a los datos relacionados con la epidemiología de la infección por VPH y se les realizó, tras el diagnóstico, legrado endocervical, toma de muestras para la determinación de DNA-VPH y cultivo endocervical siempre que no se les hubiera realizado en la visita de seguimiento en la que se llegó al diagnóstico de dichas lesiones de alto grado. La citología, colposcopia y vaginoscopia siempre se hacen por protocolo en dichas visitas de seguimiento.

Tras el estudio anatomopatológico y biológico y en ausencia de cualquier criterio de exclusión, se informó a las pacientes del resultado del mismo, se requirió consentimiento informado y se planteó conducta conservadora durante 24 meses, tal y como sigue:

- Citología, colposcopia y vaginoscopia con biopsia cervical y/o vaginal si procedía, legrado endocervical y determinación de VPH cada 3 meses durante el primer año siempre que la colposcopia fuera satisfactoria y no se evidenciara una lesión CIN 3+ exocervical o CIN 2+ endocervical.

- En aquellos casos en los que durante el primer año no se evidenció alteración citológica o lesión histológica de alto grado, en los siguientes 12 meses la evaluación se hizo similar pero semestral.

- Por el contrario, si en cualquiera de las citologías realizadas tras el primer semestre del seguimiento aparecían anomalías citológicas de alto grado del tipo ASC-H o HSIL o lesión histológica exocervical CIN 2 o CIN 2-3, se continuó con controles trimestrales durante el primer semestre del segundo año de seguimiento, control que pasó a ser semestral si durante este primer semestre no se evidenció alteración o lesión histológica de alto grado.

- Si durante el seguimiento se llegó al diagnóstico de CIN 2+ endocervical se realizó conización terapéutica.

- Si durante el seguimiento se diagnosticó CIN 3+ exocervical se realizó, también, conización terapéutica

- En aquellos casos en los que la lesión histológica de CIN 2, CIN 2-3 o una alteración citológica HSIL persistió durante 24 meses, se realizó conización terapéutica.

➤ Si al completar los 24 meses de seguimiento no hubo evidencia de lesión de alto grado y la determinación de VPH era negativa se remitió a la paciente al protocolo de cribado habitual. En ausencia de lesión y prueba de VPH positiva se realizaron evaluaciones anuales hasta el aclaramiento de la infección.

➤ En los casos de cultivo endocervical positivo para cualquier infección de transmisión sexual se realizó tratamiento de la misma y se solicitó serología para despistaje de Hepatitis B, C, HIV y Sífilis.

3.3.3 Pruebas diagnósticas utilizadas y metodología aplicada a cada visita de seguimiento

A las pacientes pertenecientes al grupo 1, aquellas remitidas a la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior por HSIL citológico, se les realizó dicha citología en sus Centros de Atención Primaria por protocolo de cribado vigente en la Comunidad de Madrid. Estas citologías constan de dos tomas, una de endocérnix recogida mediante hisopo de algodón o cepillo (citobrush), según disponibilidad del centro, y otra de exocérnix recogida mediante espátula de Ayre, y se vehiculizan según toma convencional en lámina portaobjetos.

Todas las citologías realizadas durante el seguimiento del estudio en la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior se vehiculizaron en medio líquido mediante Thin Prep Pap Test de Hologic que permite, además del estudio citológico, el análisis del ADN viral. Para la recogida de la muestra se utiliza una única escobilla cervical adaptada para recoger células de exocérnix y de la zona de inicio del canal endocervical, la cual se rota cinco veces en sentido de las agujas del reloj sobre el cuello. La muestra

se lava vigorosamente en el recipiente que contiene un medio conservante y de transporte.

El análisis del ADN viral en nuestro estudio se realizó mediante la tecnología CLART[®] HPV 2 de Genomica que consiste en una PCR multiplex y posterior visualización en arrays de baja densidad.

La línea CLART[®] HPV 2 detecta 35 serotipos de VPH:

- De alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68
- De probable alto riesgo: 26, 53, 73 y 82
- De bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85 y 89

Tiene capacidad para detectar infecciones múltiples en una única muestra lo que facilita el seguimiento de las pacientes a largo plazo ⁽¹⁵⁸⁾.

Las colposcopias que se llevaron a cabo en las visitas de control fueron realizadas por un único ginecólogo acreditado por la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) y se utilizó el colposcopio de Olympus OCS5-DCAD2.

Las biopsias cervicales y vaginales se obtuvieron mediante pinza de Schubert bajo visión colposcópica. Para el legrado endocervical se utilizó legra cortante fenestrada número 1. Las muestras de tejido se remitieron al servicio de Anatomía Patológica en solución de formol al 4 %.

Para la detección de otras ETS en visita basal se tomaron dos muestras vehiculizadas en dispositivo sin medio de cultivo de la empresa Medical Wire y otra muestra en dispositivo con medio de cultivo, el kit UTM de Copen. En el laboratorio de Microbiología estas muestras se cultivaron y además en ocasiones y a criterio del microbiólogo, se realizó PCR multiplex Anyplex[™]// STI-7 de Seegene.

Metodología de cada visita de seguimiento:

1. Exploración de vulva
2. Especuloscopia con exposición cervical
3. Toma de muestras para detección de otras ETS (en visita basal)
4. Aplicación en cérvix de suero fisiológico para visualizar vasos cervicales con filtro verde de luz
5. Aplicación de ácido Acético al 3 % en cérvix
6. Colposcopia
7. Toma de muestra para citología
8. Aplicación de Lugol al 5 % en cérvix
9. Biopsia de exocérnix si imagen colposcópica anómala
10. Hemostasia cervical si se precisa con Nitrato de Plata
11. Legrado endocervical
12. Vaginoscopia tras aplicación de Acido Acético al 3 % y solución de Lugol al 5 %
13. Biopsia de vagina si se precisa
14. Hemostasia vaginal si se precisa con Nitrato de Plata

3.3.4 Manejo de los resultados “No valorables”

Nuestra actitud ante resultados no valorables fue la siguiente:

➤ Ante un resultado no valorable de citología en cualquier visita, la actitud adoptada tras la misma se basó en los resultados de biopsia exocervical y/o legrado endocervical.

- Si los resultados de biopsia exocervical y legrado endocervical fueron negativos, CIN 1 o no realizada en el caso de la biopsia, la actitud tras la visita fue de seguimiento.

- Si el resultado de biopsia exocervical fue de CIN 2 y legrado negativo o CIN 1, la actitud tras la visita fue de seguimiento.

- Si el resultado de biopsia exocervical fue de CIN 3 se indicó conización, independientemente del resultado del legrado.

- Si el resultado del legrado fue CIN 2+, se indicó conización, independientemente del resultado de la biopsia exocervical.

Al aplicar el protocolo pretendemos establecer un seguimiento lo más ajustado posible a la praxis habitual de una consulta de patología cervical para determinar si este seguimiento puede establecerse como posible.

➤ Ante un resultado no valorable del legrado endocervical la actitud fue:

- Si el resultado de citología o biopsia de cérvix fue negativo o alteración /lesión de bajo grado, la paciente continuó con el seguimiento.

- Si el resultado de citología y/o biopsia evidenciaba alteración o lesión de alto grado el LEC se repitió en dicha visita y la actitud se adoptó en base a dicho

resultado. En el caso de dos LEC consecutivos no valorables, se adoptó dicho resultado como válido y la decisión se tomó con los resultados de citología y biopsia:

- Ante cualquier resultado de citología con biopsia negativa, CIN 1 o CIN 2, la actitud tras la visita fue de seguimiento.
 - Ante cualquier resultado de citología y resultado de CIN 3 en la biopsia exocervical se indicó conización.
-
- Ante un resultado no valorable en la determinación de VPH en una visita concreta, ésta no se repitió en dicha visita. La actitud a seguir se tomó en base a resultados cito e histológicos.
 - No hemos encontrado ningún resultado no valorable tras el estudio del tejido de biopsia cervical.
 - No hemos encontrado ningún resultado de cultivo endocervical no valorable.

3.3.5 Definición de curación, persistencia y progresión

En términos generales, definimos “curación” como la no evidencia de alteración citológica de alto grado ni de lesión histológica de alto grado en un control determinado (englobaría tanto a resultados negativos como alteraciones/lesiones de bajo grado) y para considerarla como tal la paciente debió mantener estos criterios durante al menos 3 controles sucesivos aunque a la hora de fijar la fecha de la curación se consideró la fecha del primer control negativo.

Definimos “persistencia” a la presencia de alteración citológica HSIL o lesión histológica de alto grado CIN 2 o CIN 2-3 exocervical en un control determinado.

Definimos “progresión” a aquella lesión histológica que progresa a CIN 3 exocervical y/o a la presencia de CIN 2+ endocervical, situaciones que nos obligarían a realizar tratamiento escisional según el protocolo de nuestro estudio.

Según dicho protocolo la persistencia de alteración citológica HSIL o lesión histológica de alto grado CIN 2 o CIN 2-3 exocervical en el control de los 24 meses sería también indicación de conización.

3.4 Variables a estudio

3.4.1 Datos de identificación clínica de la paciente

- Número del paciente dentro del estudio.
- Fecha de nacimiento.
- Número de historia clínica.
- Fecha de inclusión en el estudio.

3.4.2 Datos relacionados con factores de riesgo

➤ Edad.

Variable cuantitativa continua que recoge la edad de la paciente en años cumplidos.

➤ Número de hijos.

Variable cuantitativa continua.

➤ Hábito tabáquico.

Variable categórica nominal politómica. Se definen tres categorías:

- Fumador actual
- No fumador
- Ex fumador

En caso de ser fumador se definen otras dos variables:

- Tiempo (meses) del hábito. Variable cuantitativa continua.
- Número de cigarrillos/día. Variable cuantitativa discreta.

En caso de ser ex fumador se definen otras dos variables:

- Tiempo (meses) del hábito en el pasado. Variable cuantitativa continua.
- Tiempo (meses) desde el abandono del hábito hasta la actualidad.
Variable cuantitativa continua.

➤ Anticoncepción hormonal.

Bajo este apartado se incluyen las siguientes variables:

- Anticoncepción hormonal actual o en el pasado. Variable categórica nominal dicotómica: SI / NO.
- Anticoncepción hormonal actual. Variable categórica nominal dicotómica: SI / NO.
- Tiempo total (meses) de uso de anticonceptivos hormonales. Variable cuantitativa continua.
- Tiempo transcurrido desde la última administración del fármaco hasta la actualidad. Variable cuantitativa continua.

➤ Edad de la primera relación sexual.

Variable cuantitativa continua que recoge la edad en años cumplidos de la primera relación sexual referida por la paciente.

➤ Número de parejas sexuales en los tres últimos años.

Variable cuantitativa discreta que recoge el número de parejas sexuales que refiere la paciente en los tres años anteriores a su inclusión en el estudio.

➤ Pareja estable actual

- Variable cualitativa nominal dicotómica que recoge la existencia o no de pareja estable en el momento de la entrevista para el estudio: SI /NO
- En caso afirmativo, tiempo (meses) desde el inicio de la relación hasta la actualidad

➤ Enfermedad de transmisión sexual.

Variable cualitativa nominal que recoge el diagnóstico previo a la entrada en el estudio de enfermedades de transmisión sexual. Se definen varias categorías:

- Ninguna ETS previa
- Chlamydia
- Gonococo
- Mycoplasma hominis
- Ureaplasma urealitycum
- Herpes virus
- Sífilis
- Hepatitis B
- Co-infecciones
- Otros

3.4.3 Datos del seguimiento clínico

3.4.3.1 Variables en relación a la aplicación del protocolo de manejo conservador

En cada visita se recogieron datos de diferentes pruebas diagnósticas:

➤ Resultado citológico.

Variable cualitativa nominal que recoge el resultado anatomopatológico de la citología en el caso de que existiese. Las categorías se han diseñado según la Clasificación adoptada en Bethesda en 2001 ⁽¹¹⁸⁾:

- Negativo para malignidad (NILM)
- Alteraciones en células escamosas:
 - Atipias escamosas de significado incierto (ASCUS)
 - Atipias escamosas de significado incierto en las que no se puede descartar lesión de alto grado (ASC-H)
 - Alteración escamosa de bajo grado (LSIL)
 - Alteración escamosa de alto grado (HSIL)
 - Carcinoma escamoso
- Alteraciones en células glandulares:
 - Atipias glandulares atípicas (ACG)
 - Atipias glandulares atípicas sugestivas de neoplasia (AGC-H)
 - Sospecha de Adenocarcinoma in situ (AIS)
 - Sospecha de Adenocarcinoma endocervical
 - Sospecha de Adenocarcinoma endometrial
 - Sospecha de Adenocarcinoma extrauterino
 - Sospecha de Adenocarcinoma sin especificar

A éstas se han añadido:

- No realizada
- No valorable

➤ Resultado histológico de la biopsia cervical

Variable cualitativa nominal que recoge el resultado de la biopsia durante la colposcopia en el caso de que proceda su realización. Se definen las siguientes categorías:

- No realizada
- No valorable
- Negativa para malignidad
- Neoplasia intraepitelial de bajo grado (CIN 1)
- Neoplasia intraepitelial sin poder precisar si se trata de bajo o alto grado (CIN 1-2)
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 2
- Neoplasia intraepitelial de alto grado sin poder precisar si se trata de CIN 2 o CIN 3 (CIN 2-3)
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 3.
- Adenocarcinoma in situ
- Carcinoma escamoso
- Adenocarcinoma

➤ Resultado histológico del legrado endocervical

Variable cualitativa nominal que recoge el resultado histológico del legrado endocervical. Se definen las siguientes categorías:

- No realizada
- No valorable
- Negativa para malignidad
- Neoplasia intraepitelial de bajo grado (CIN 1)
- Neoplasia intraepitelial sin poder precisar si se trata de bajo o alto grado (CIN 1-2)
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 2
- Neoplasia intraepitelial de alto grado sin poder precisar si se trata de CIN 2 o CIN 3 (CIN 2-3).
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 3
- Adenocarcinoma in situ
- Carcinoma escamoso
- Adenocarcinoma

Hemos de aclarar que a pesar de que en 2012 la comunidad científica internacional adoptó la terminología LAST⁽¹⁵⁹⁾ propuesta por el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, nosotros hemos seguido utilizando la terminología anterior a la hora de clasificar las neoplasias intraepiteliales. Recordemos que la terminología LAST propone utilizar la misma terminología (LSIL y HSIL) para todas las lesiones histológicas escamosas intraepiteliales asociadas al VPH independientemente de su localización en cérvix,

vulva, vagina, ano, región perianal o pene. La información se complementa con la terminología clásica “neoplasia intraepitelial” (IN) y la sigla correspondiente a su localización (cérvix CIN, vagina VAIN, vulva VIN, ano AIN, área perianal PAIN y pene PEIN), acompañada de la gradación (-IN 1, 2 o 3). La justificación a la no utilización de dicha terminología está, por una parte, en que a dicho consenso se llegó años más tarde del inicio de reclutamiento de pacientes y, por otra, en que para nosotros y tal como está diseñado el estudio era imprescindible diferenciar unas lesiones de alto riesgo de otras en relación a la gradación ya que CIN 2 y CIN 2-3 eran lesiones susceptibles de ser manejadas de manera conservadora y CIN 3 no.

➤ Test de VPH.

Bajo este apartado se incluyeron las siguientes variables:

- VPH de alto riesgo. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 16. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 18. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 31. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 33. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 35. Variable categórica nominal : SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 45. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 52. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- VPH serotipo 58. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- Otros serotipos de alto riesgo. Variable categórica nominal: SI / NO/ No valorable
- Número total de serotipos de alto riesgo: Variable cuantitativa discreta

- VPH de bajo riesgo. Variable categórica nominal dicotómica: SI / NO/
No valorable
- Número total de serotipos de bajo riesgo: Variable cuantitativa discreta

➤ Actuación tras la visita:

- Seguimiento dentro del protocolo de manejo conservador
- Tratamiento escisional

➤ *En primera visita o basal se realizó, además, toma de muestras para cultivo endocervical con el objeto de detectar otras infecciones de transmisión sexual. Los resultados se expresan mediante variable cualitativa nominal que recoge la presencia o no en el momento del estudio de dichas infecciones. Se definen varias categorías:*

- Negativo
- Chlamydia
- Gonococo
- Mycoplasma hominis
- Ureaplasma urealitycum
- Herpes virus
- Co-infecciones
- Otros

3.4.3.2 Variables en relación al acto quirúrgico (conización)

Se recogieron las siguientes variables:

➤ Indicación del tratamiento quirúrgico.

Variable cualitativa nominal que recoge la indicación del tratamiento. Se definen las siguientes categorías:

- Citología con resultado de HSIL persistente más de 2 años
- Biopsia exocervical con resultado de CIN 2 o CIN 2-3 persistente más de 2 años
- Biopsia exocervical con resultado histológico de CIN 3+.
- Legrado endocervical con diagnóstico de CIN 2+

➤ Visita en la que se indica la indicación.

Variable cualitativa nominal que recoge en qué visita del seguimiento se decide realizar tratamiento quirúrgico. Se definen las siguientes categorías:

- Visita de los 3 meses
- Visita de los 6 meses
- Visita de los 9 meses
- Visita de los 12 meses
- Visita de los 15 meses
- Visita de los 18 meses
- Visita de los 21 meses
- Visita de los 24 meses

➤ Fecha en la que se realiza la conización

➤ Diagnóstico histológico del cono cervical

Variable cualitativa nominal que recoge el resultado histológico del cono cervical.

Se definen las siguientes categorías:

- No valorable
- No disponible por conización no realizada en nuestra Unidad
- No displasia
- Neoplasia intraepitelial de bajo grado (CIN 1)
- Neoplasia intraepitelial sin poder precisar si se trata de bajo o alto grado (CIN 1-2)
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 2
- Neoplasia intraepitelial de alto grado sin poder precisar si se trata de CIN 2 o CIN 3 (CIN 2-3).
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 3
- Adenocarcinoma in situ
- Carcinoma escamoso
- Adenocarcinoma

➤ Diagnóstico histológico del legrado endocervical tras cono cervical

Variable cualitativa nominal que recoge el resultado histológico del cono cervical. Se definen las siguientes categorías:

- No realizado
- No disponible por conización no realizada en nuestra Unidad

- No valorable
- No displasia
- Neoplasia intraepitelial de bajo grado (CIN 1)
- Neoplasia intraepitelial sin poder precisar si se trata de bajo o alto grado (CIN 1-2)
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 2
- Neoplasia intraepitelial de alto grado sin poder precisar si se trata de CIN 2 o CIN 3 (CIN 2-3)
- Neoplasia intraepitelial de alto grado CIN 3
- Adenocarcinoma in situ
- Carcinoma escamoso
- Adenocarcinoma

➤ Estado de los márgenes quirúrgicos

Variable cualitativa nominal que recoge el estado de los márgenes quirúrgicos. Se definen las siguientes categorías:

- No procede estudio de los márgenes
- Márgenes no valorables
- Márgenes no disponible por conización no realizada en nuestra Unidad
- Márgenes libres de neoplasia
- Margen endocervical afecto
- Margen exocervical afecto en un punto
- Margen exocervical afecto en dos puntos
- Margen exocervical afecto en más de dos puntos

3.5 Análisis estadístico

El estudio estadístico se realizó con la ayuda de los programas SPSS (15.0.1, Chicago, Illinois) y Stata® (14, StataCorp LP. College Station, Texas).

El nivel de significación en todas las pruebas fue $p < 0,05$ bilateral.

A todas las variables cuantitativas se les aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer si cumplían las condiciones de normalidad. Las variables que seguían una curva normal se describen como media \pm desviación estándar, mientras que en caso contrario se presentan como mediana (amplitud intercuartil o IQR). Los datos correspondientes a variables cualitativas se expresan como valor absoluto de casos (porcentaje %).

El análisis de la curación se realizó mediante el estudio de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier. Se presentan los datos con la función de supervivencia (gráfica) y los valores de la mediana, error estándar e intervalo de confianza del 95 %. Para la comparación de curvas de supervivencia se aplicó la prueba de Mantel-Haenszel (LogRank).

Para analizar desde otro punto de vista el efecto de las variables respecto a la curación de estas pacientes, se aplicó el modelo de regresión de Cox, que nos permite conocer la relación entre las variables y el tiempo de supervivencia. Los resultados se expresan con el parámetro *hazard ratio* (HR), su intervalo de confianza del 95 % y la significación estadística (p).

El estudio de comparación de dos proporciones en muestras con datos emparejados se ha realizado con la prueba de McNemar de comparación de dos proporciones.

Capítulo 4



Resultados

4 RESULTADOS

4.1 Selección de pacientes. Evaluación global

Desde el inicio del estudio en marzo del 2009 hasta noviembre del 2015 se han reclutado 105 pacientes, no encontrándose todas en el mismo momento del seguimiento.

Los datos objeto de este estudio se han obtenido del análisis de los resultados de los controles realizados a las pacientes seleccionadas. Aunque la duración del mismo se estableció en 24 meses, en el momento de dicho análisis no todos los sujetos lo habían completado.

El estado en relación al seguimiento de cada una de las pacientes se muestra en la Tabla 3.

<i>Nº PACIENTE</i>	<i>VISITA DE SEGUIMIENTO</i>								
	<i>V1</i>	<i>V2</i>	<i>V3</i>	<i>V4</i>	<i>V5</i>	<i>V6</i>	<i>V7</i>	<i>V8</i>	<i>V9</i>
<i>1</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>F</i>
<i>2</i>	<i>S</i>	<i>C</i>							
<i>3</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
<i>4</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>						
<i>5</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
<i>6</i>	<i>S</i>	<i>C</i>							
<i>7</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>						
<i>8</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
<i>9</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>P</i>					
<i>10</i>	<i>S</i>	<i>C</i>							
<i>11</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>F</i>
<i>12</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>F</i>
<i>13</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>F</i>
<i>14</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>P</i>			
<i>15</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>N</i>	<i>F</i>

<i>Nº PACIENTE</i>	<i>VISITA DE SEGUIMIENTO</i>								
	<i>V1</i>	<i>V2</i>	<i>V3</i>	<i>V4</i>	<i>V5</i>	<i>V6</i>	<i>V7</i>	<i>V8</i>	<i>V9</i>
16	<i>S</i>	<i>C</i>							
17	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
18	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
19	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
20	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
21	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
22	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>C</i>
23	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
24	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
25	<i>S</i>	<i>P</i>							
26	<i>S</i>	<i>P</i>							
27	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
28	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
29	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
30	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>		
31	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>						
32	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>P</i>			
33	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
34	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>						
35	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
36	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>F</i>
37	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>P</i>	
38	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
39	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
40	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>						
41	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
42	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
43	<i>S</i>	<i>C</i>							
44	<i>S</i>	<i>C</i>							
45	<i>S</i>	<i>C</i>							
46	<i>S</i>	<i>C</i>							
47	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
48	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
49	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>				
50	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
51	<i>S</i>	<i>C</i>							
52	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>F</i>
53	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>S</i>	<i>ND</i>	<i>F</i>
54	<i>S</i>	<i>C</i>							
55	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>						

<i>Nº PACIENTE</i>	<i>VISITA DE SEGUIMIENTO</i>								
	<i>V1</i>	<i>V2</i>	<i>V3</i>	<i>V4</i>	<i>V5</i>	<i>V6</i>	<i>V7</i>	<i>V8</i>	<i>V9</i>
56	S	S	S	S	S	ND	S	N	F
57	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
58	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
59	S	S	S	S	S	ND	S	P	
60	S	S	S	S	S	S	S	ND	F
61	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
62	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
63	S	S	S	S	S	S	S	S	C
64	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
65	S	S	S	S	S	ND	ND	S	F
66	S	ND	ND	S	S	ND	S	ND	F
67	S	C							
68	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
69	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
70	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
71	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
72	S	S	S	C					
73	S	S	S	S	S	S	S	ND	F
74	S	S	S	S	S	S	C		
75	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
76	S	S	S	S	S	S	S	ND	C
77	S	C							
78	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
79	S	S	C						
80	S	S	S	S	S	ND	S	P	
81	S	S	S	S	S	ND	S	P	
82	S	ND	S	S	S	ND	S	C	
83	S	ND	S	S	S	ND	S	ND	F
84	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
85	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
86	S	S	S	S	S	ND	S	P	
87	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
88	S	S	S	S	S	ND	S	ND	F
89	S	S	S	S	S	ND	S		
90	S	S	S	S	S	S	S		
91	S	S	S	C					
92	S	C							
93	S	S	S	S	S	ND	S		
94	S	S	S	S	S	ND	S		
95	S	C							

<i>Nº</i> <i>PACIENTE</i>	<i>VISITA DE SEGUIMIENTO</i>								
	<i>V1</i>	<i>V2</i>	<i>V3</i>	<i>V4</i>	<i>V5</i>	<i>V6</i>	<i>V7</i>	<i>V8</i>	<i>V9</i>
96	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>C</i>					
97	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>		
98	<i>S</i>	<i>C</i>							
99	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>					
101	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>					
102	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>					
103	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>					
104	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>						
105	<i>S</i>	<i>S</i>	<i>S</i>						

Tabla 3: Tabla que muestra el estado en relación al seguimiento en el que se encuentran cada una de las 105 pacientes reclutadas al finalizar el reclutamiento.

S: Visita completada. Actitud tras resultados: Seguimiento

F: Visita completada. Actitud tras resultados: Fin estudio

C: Visita completada. Actitud tras resultados: Conización

P: Visita no realizada por pérdida definitiva de la paciente

ND: Visita de la que no se disponen datos de la paciente bien porque la paciente no ha acudido a dicho control o bien porque no se ha realizado dicha visita según protocolo

Casillas en blanco: Visitas no realizadas por pérdida, conización previa o porque la paciente no había llegado aún a esa visita de seguimiento

Las pacientes que durante el seguimiento dejaron de cumplir los requisitos necesarios para seguir bajo el protocolo de manejo conservador y tuvieron que someterse a tratamiento escisional (32 pacientes) se excluyeron en ese momento del estudio de tal forma que los datos extraídos de las revisiones posteriores no se han tenido en cuenta. Las visitas o momento del seguimiento en las que se tomó la decisión de conizar son:

- 15 pacientes tras el análisis de los resultados del control de los 3 meses.
- 7 pacientes tras el análisis de los resultados del control de los 6 meses.
- 3 pacientes tras el análisis de los resultados del control de los 9 meses.
- 1 paciente tras el análisis de los resultados del control de los 12 meses.
- 2 pacientes tras el análisis de los resultados del control de los 18 meses.
- 1 paciente tras el análisis de los resultados del control de los 21 meses.
- 3 pacientes tras el análisis de los resultados del control de los 24 meses.

Además, durante el seguimiento se han perdido 10 pacientes motivo por el cual no disponemos de datos de las visitas posteriores al momento de la pérdida:

- 2 pacientes perdidas tras el control basal.
- 1 paciente tras asistir al control de los 6 meses.
- 2 pacientes tras asistir al control de los 12 meses.
- 5 pacientes tras asistir al control de los 18 meses.

De esta manera encontramos que al cierre del estudio:

- En 88 pacientes habían transcurrido 24 meses o más desde la fecha de inclusión en el mismo.
- En 9 pacientes habían transcurrido 18 meses.
- En 6 pacientes, 9 meses.
- En 2 pacientes, 6 meses.

4.2 Análisis descriptivo de variables relacionadas con factores de riesgo

4.2.1 Edad

La edad mediana de las pacientes es de 22 años (rango entre 16 y 25 años), con un rango intercuartílico de 3, siendo la edad más frecuente los 25 años (18 casos). La distribución por edades se recoge en la Tabla 4.

Edad en años	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Número de pacientes	3	4	3	5	8	14	17	16	17	18

Tabla 4: Distribución de las pacientes por edades.

En términos relativos, la distribución por edades se muestra en la Figura 11.

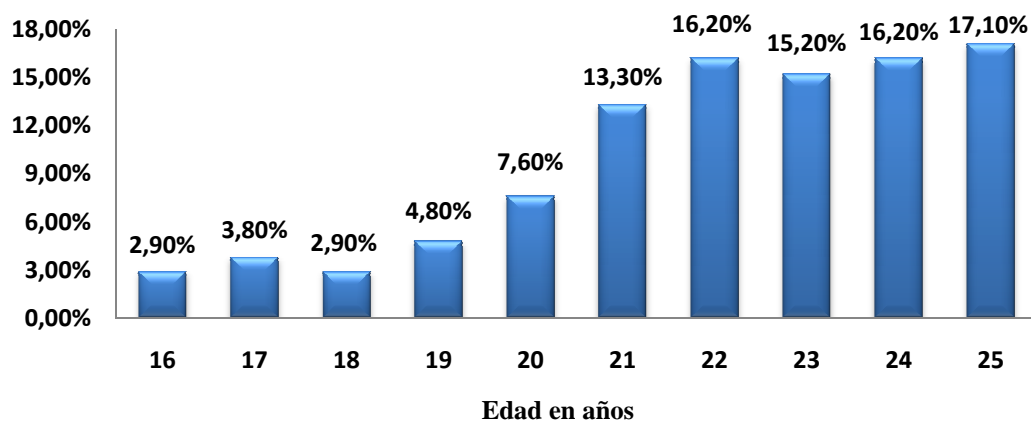


Figura 11: Distribución de las pacientes por edades en términos relativos.

4.2.2 Número de hijos

De esta variable disponemos de datos de 104 pacientes. La media es de 0,28 hijos, con un rango entre 0 y 3. El valor de la mediana y rango intercuartílico es 0 (0). El valor más frecuente es 0 hijos.

La distribución de las pacientes atendiendo a la paridad se recoge en la Tabla 5.

Paridad	0	1	2	3
Número de pacientes	81	18	4	1

Tabla 5: Distribución de las pacientes según la paridad.

En términos relativos, la distribución se muestra en la Figura 12.

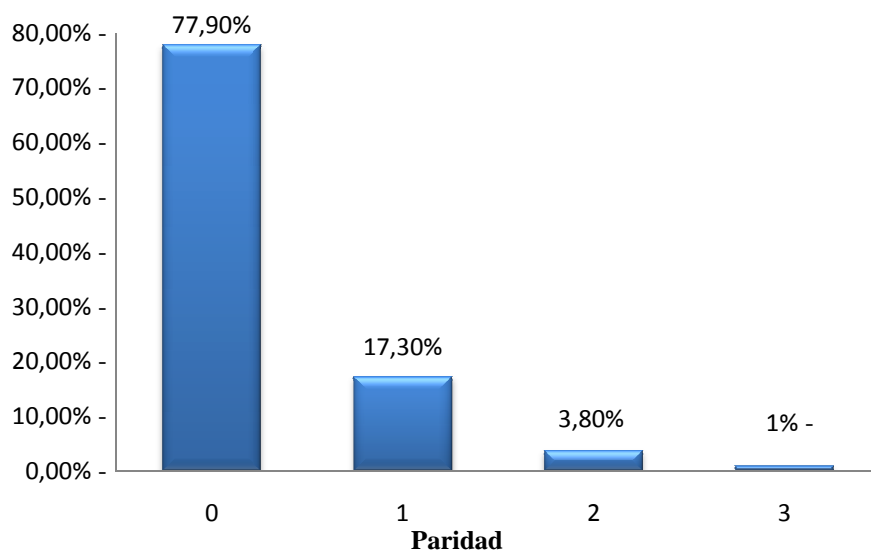


Figura 12: Distribución de las pacientes, según paridad, en términos relativos.

4.2.3 Hábito tabáquico

La distribución de las pacientes en relación al hábito tabáquico se muestra en la Tabla 6 en términos absolutos y en la Figura 13 en términos relativos.

Hábito tabáquico	Fumadora	No fumadora	Ex fumadora
Número de pacientes	32	68	5

Tabla 6: Distribución de las pacientes en relación al hábito tabáquico en términos absolutos.

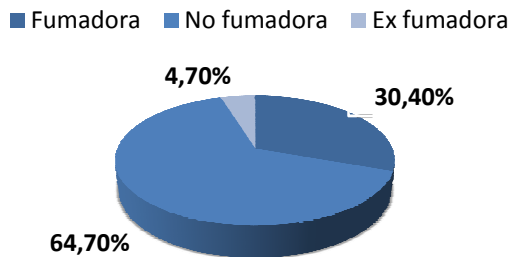


Figura 13: Distribución de las pacientes en relación al hábito tabáquico en términos relativos.

En cuanto al consumo diario de cigarrillos, la media se encuentra en $9,57 \pm 7,3$ cigarrillos/día con un rango entre 1 y 30. La distribución de las pacientes en relación a esta variable se muestra en la Tabla 7.

Nº cigarrillos/día	1	2	3	4	5	6	8	10	15	20	25	30
Número de pacientes	1	3	5	2	6	1	1	7	5	4	1	1

Tabla 7: Distribución de las pacientes en relación al consumo diario de cigarrillos, en términos absolutos

En términos relativos, los datos obtenidos se muestran en la Figura 14.

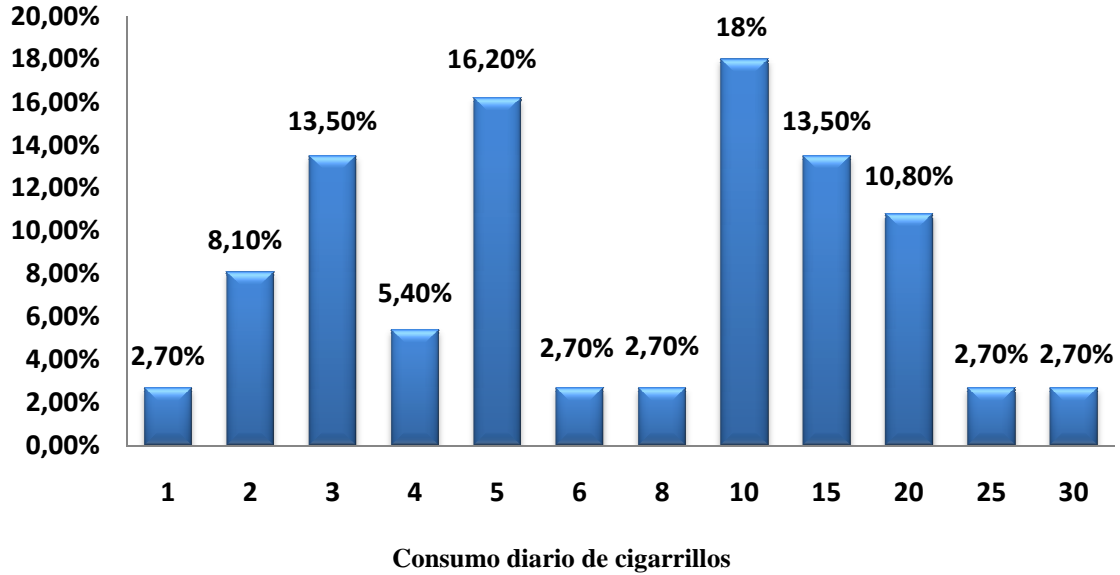


Figura 14: Distribución de las pacientes según consumo diario de cigarrillos en términos relativos.

En cuanto a la *duración del hábito tabáquico*, encontramos que la media está en $68,11 \pm 36,5$ meses, con valores que oscilan entre los 12 y los 144 meses. La distribución de las pacientes en relación a esta variable se muestra en la Tabla 8.

Duración hábito tabáquico en meses	12	24	36	60	72	84	96	108	120	144
Número de pacientes	3	5	3	7	4	6	3	1	3	2

Tabla 8: Distribución de las pacientes en relación a la duración del hábito tabáquico, en términos absolutos.

En términos relativos, los datos obtenidos se exponen en la Figura 15.

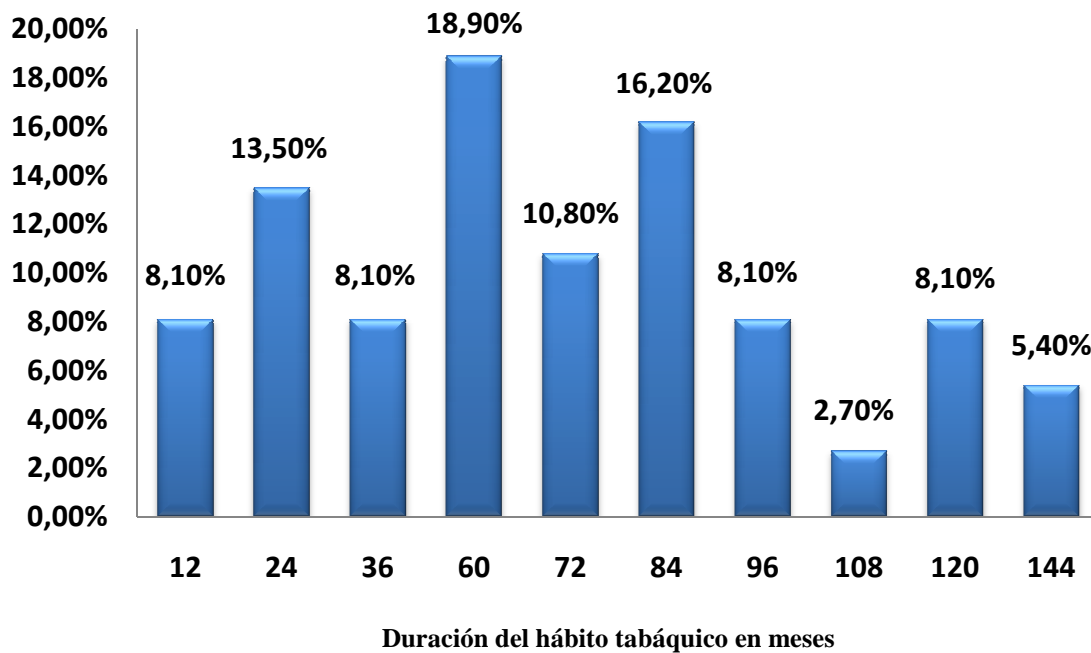


Figura 15: Distribución de las pacientes en relación a la duración del hábito tabáquico en términos relativos.

En cuanto al tiempo transcurrido desde que las pacientes ex fumadoras (5 pacientes) habían abandonado el hábito, la media la encontramos en $8,6 \pm 9,6$ meses, con un rango entre 1 y 24. La distribución de las pacientes se detalla en la Tabla 9.

Tiempo transcurrido desde cese hábito tabáquico en meses	1	3	12	24
Número de pacientes	1	2	1	1

Tabla 9: Distribución de las pacientes ex fumadoras en relación al tiempo transcurrido desde el cese del hábito tabáquico.

4.2.4 Anticoncepción hormonal

La distribución de las pacientes, con respecto a esta variable, se muestra en la Tabla 10.

Usuarías de ACH	SI		NUNCA
Número de pacientes	59		46
	Actual	Ex usuarias	
	31	28	

Tabla 10: Distribución de las pacientes en relación a la toma de anticonceptivos hormonales, en términos absolutos.

La Figura 16 muestra dicha distribución en términos relativos.

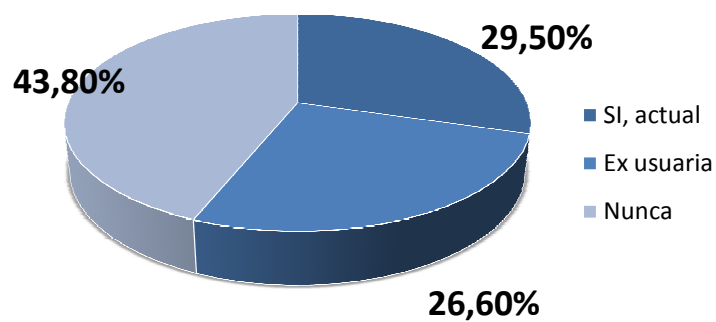


Figura 16: Distribución de las pacientes en relación a la toma de anticonceptivos, en términos relativos.

En cuanto al tiempo de uso del fármaco se extraen de los datos disponibles, una mediana y rango intercuartílico de 24 (32) meses, con un rango entre 1 y 96. La Tabla 11 muestra los datos de distribución de las pacientes en relación a esta variable.

Tiempo de uso de anticoncepción hormonal en meses	1-6	7-12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96
Número de pacientes	18	10	9	11	3	1	2	3	2

Tabla 11: Distribución de las pacientes con respecto al tiempo de uso en anticoncepción hormonal.

Los datos en términos relativos se muestran en la Figura 17.

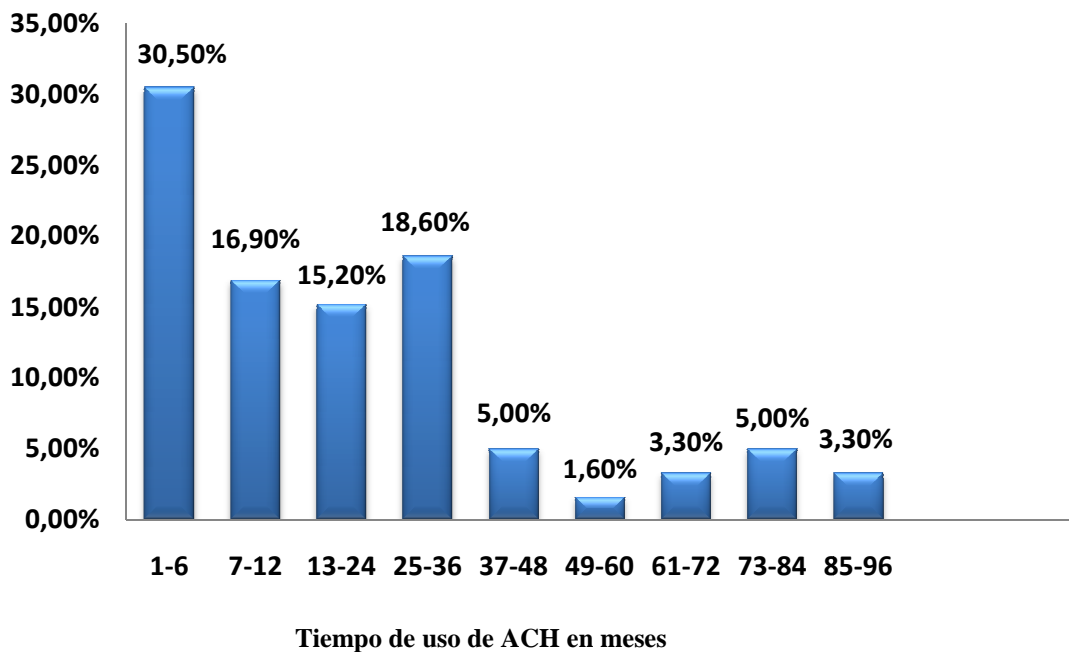


Figura 17: Distribución de las pacientes en relación al tiempo de uso de anticoncepción hormonal, en términos relativos.

Tras el análisis de los datos en relación al tiempo transcurrido, en meses, desde que las pacientes ex usuarias de anticoncepción hormonal suspendieron el tratamiento, se observa que la mediana y rango intercuartílico son 6,5 (22) meses, con un rango entre 1 y 48. La distribución de las pacientes se muestra en la Tabla 12. En términos relativos, los datos se muestran en la Figura 18.

Tiempo en meses desde que las ex usuarias suspendieron el tratamiento	1	2	3	5	8	12	18	24	36	42	48
Número de pacientes	5	3	5	1	2	2	1	3	4	1	1

Tabla 12: Distribución de las pacientes en relación al tiempo desde que las ex usuarias suspendieron el tratamiento, en términos absolutos.

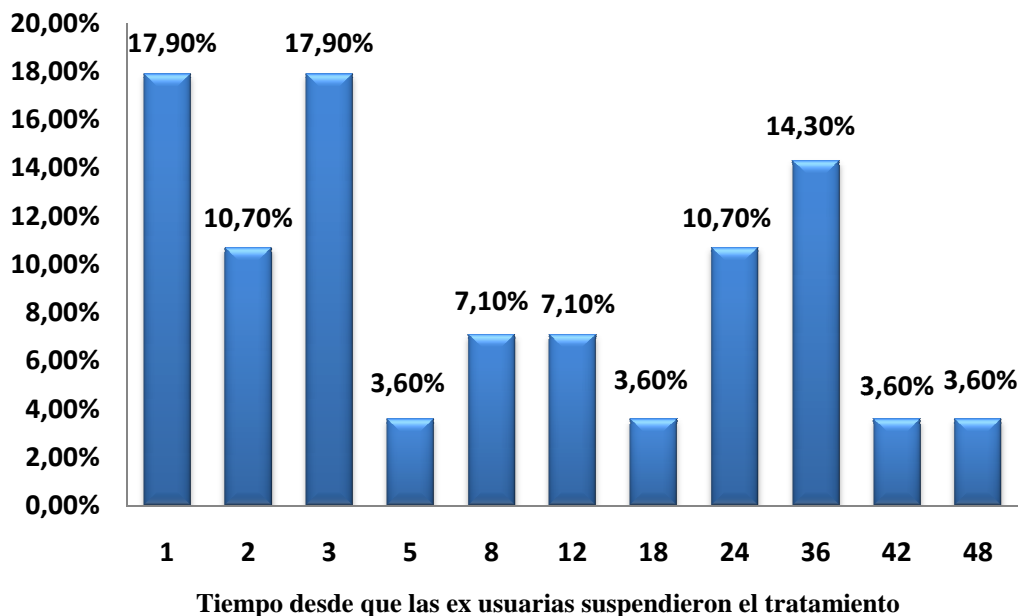


Figura 18: Distribución de las pacientes en relación al tiempo desde que las ex usuarias suspendieron el tratamiento, en términos relativos.

4.2.5 Edad de inicio de la actividad sexual

La media de la edad de inicio de actividad sexual de nuestras 104 pacientes fue de $16,56 \pm 1,95$ años con un rango entre 12 y 22 años. La distribución de las pacientes en relación a esta variable se expone en la Tabla 13. En términos relativos, los datos se exponen en la Figura 19.

Edad de inicio de la actividad sexual	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Número de pacientes	3	3	8	16	19	25	13	11	4	1	1

Tabla 13: Distribución de las pacientes, en términos absolutos, en relación a la edad de inicio, en años, de la actividad sexual.

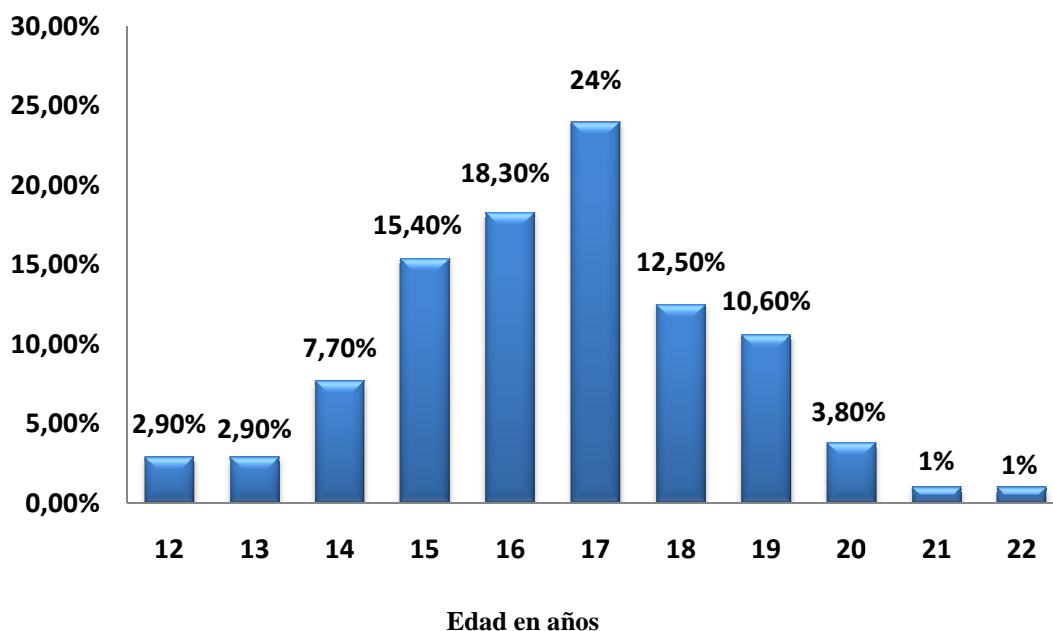


Figura 19: Distribución de las pacientes, en términos relativos, en relación a la edad de inicio, en años, de la actividad sexual.

4.2.6 Número de parejas sexuales en los últimos tres años

La mediana y rango intercuartílico son de 2 (2) con un rango entre 1 y 10. La distribución de las pacientes en relación a esta variable se expone en la Tabla 14.

Nº de parejas sexuales en los últimos tres años	1	2	3	4	5	7	9	10
Número de pacientes	34	38	15	7	4	1	1	4

Tabla 14: Distribución de las pacientes, en términos absolutos, en relación al número de parejas sexuales en los últimos tres años.

En términos relativos, los datos se muestran en la Figura 20.

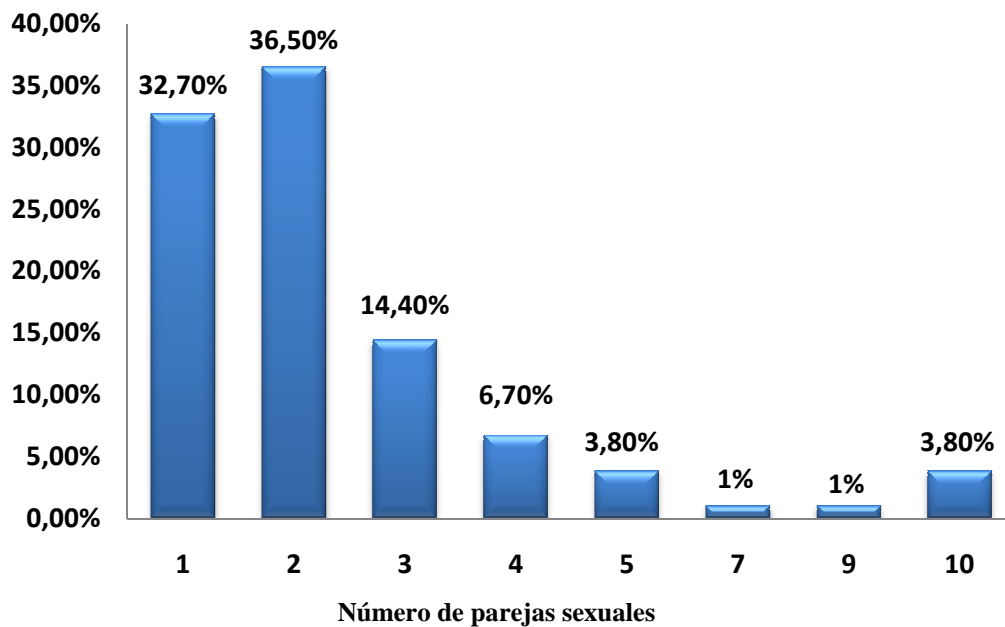


Figura 20: Distribución de las pacientes en relación al número de parejas sexuales en los últimos tres años, en términos relativos.

4.2.7 Relación estable actual

La distribución de las pacientes con respecto a esta variable se expone en la Tabla 15 en términos absolutos y en la Figura 21, en términos relativos.

Relación estable actual	SI	NO
Número de pacientes	69	35

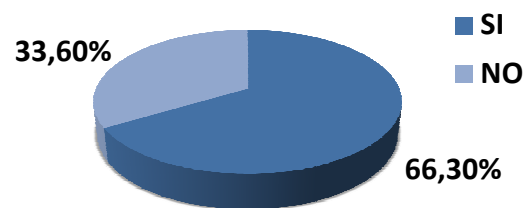


Tabla 15: Distribución de las pacientes, en términos absolutos, en relación a si mantenían, en el momento del reclutamiento, una relación estable.

Figura 21: Distribución de las pacientes, en términos relativos, en relación a si mantenían, en el momento del reclutamiento, una relación estable.

En cuanto al *tiempo de relación estable*, la mediana y rango intercuartílico son 24 (33) meses, con un rango entre 3 y 108 meses. La distribución de las pacientes con respecto a esta variable se muestra en la Tabla 16.

Tiempo de relación estable en meses	1-12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	97-108
Número de pacientes	27	12	12	5	1	7	2	1	2

Tabla 16: Distribución de las pacientes, en relación al tiempo de relación estable en meses.

En términos relativos, los datos se exponen en la Figura 22.

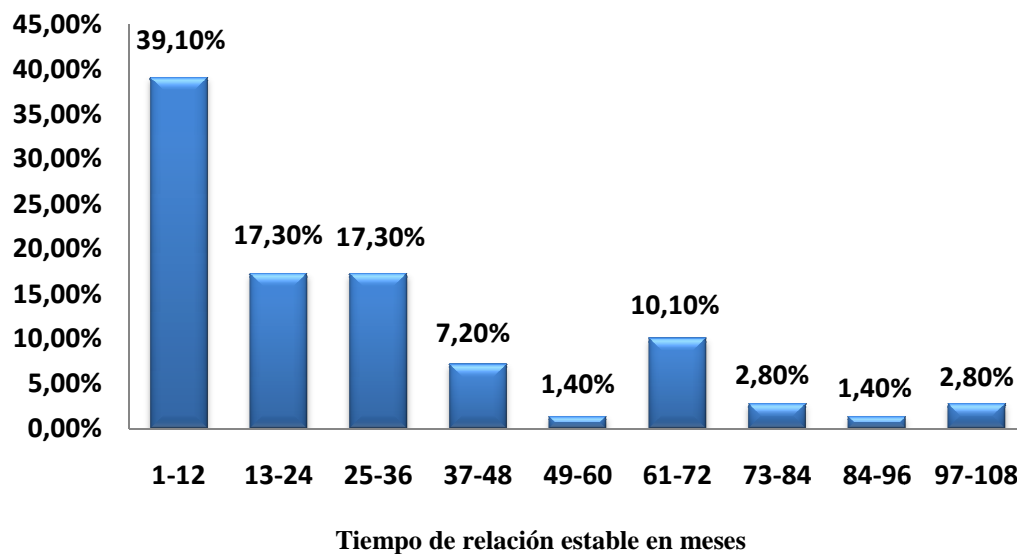


Figura 22: Distribución de las pacientes, en relación al tiempo de relación estable en meses, en términos relativos.

4.2.8 Enfermedad de transmisión sexual (ETS) previa

La distribución se muestra en la siguiente tabla.

ETS previa	SI	NO
Número de pacientes	2	102

Tabla 17: Distribución de las pacientes, en relación a la existencia previa de una ETS.

En los dos casos en los que la paciente refirió haber sido diagnosticada de una ETS previa, se trataba de infección por *Neisseria Gonorrhoeae*.

4.3 Estadística descriptiva de las visitas de seguimiento

4.3.1 Control basal, inicial o Visita 1

- Resultado de Citología en medio líquido (CML)

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	2	1,9 %
ASCUS	6	5,8 %
ASC-H	2	1,9 %
LSIL	18	17,3 %
HSIL	76	73,1%
TOTAL	104	100 %
PERDIDOS	1	

Tabla 18: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 1.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical (BEC)

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada	28	26,9 %
Negativa	18	17,3 %
CIN 1	11	10,6 %
CIN 2	40	38,5 %
CIN 1-2	1	1 %
CIN 2-3	6	5,8 %
TOTAL	104	100 %
PERDIDOS	1	

Tabla 19: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 1.

- Resultado histológico de Legrado Endocervical (LEC)

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	10	9,5 %
Negativo	90	85,7 %
CIN 1	5	4,8 %
TOTAL	105	100 %

Tabla 20: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 1.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	19	18 %
VPH 16	32	30,4 %
VPH 18	5	4,7 %
VPH 31	22	21 %
VPH 33	6	5,7 %
VPH 35	7	6,6 %
VPH 45	2	1,9 %
VPH 52	10	9,5 %
VPH 58	12	11,4 %
Otros VPH-AR	39	37,1 %
VPH-AR Negativo	9	8,5 %

Tabla 21: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 1.

- Coinfecciones por VPH-AR

Número de serotipos/paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	19	18 %
0	9	8,5 %
1	37	35,2 %
2	15	14,2 %
3	14	13,3 %
4	7	6,6 %
5	3	2,8 %
7	1	1 %
TOTAL	105	

Tabla 22: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 1.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo (VPH-BR) mediante PCR.

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	19	18 %
Positivo	30	28,5 %
Negativo	56	53,3 %
TOTAL	105	100 %

Tabla 23: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 1.

- Despistaje de enfermedades de transmisión sexual

Resultados despistaje de ETS	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No realizado	2	1,9 %
Negativo	93	88,5 %
Chlamydia	6	5,7 %
Gonococo	1	0,9 %
Mycoplasma-Ureaplasma	2	1,9 %
Ureaplasma	1	0,9 %
TOTAL	105	100 %

Tabla 24: Distribución de las pacientes en relación al resultado del despistaje de ETS en Visita 1.

4.3.2 Control de los 3 meses o Visita 2

En el control de los 3 meses disponemos de datos de 97 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos que:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	41	42,3 %
ASCUS	19	19,6 %
ASC-H	2	2,1 %
LSIL	14	14,4 %
HSIL	20	20,6 %
No valorable	1	1 %
TOTAL	97	100 %
PERDIDOS	8	

Tabla 25: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 2.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada*	59	60,8 %
Negativa	15	15,5 %
CIN 1	6	6,2 %
CIN 2	8	8,2 %
CIN 1-2	1	1 %
CIN 3	8	8,2 %
TOTAL	9	100 %
PERDIDOS	8	

Tabla 26: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 2.

- Resultado histológico de Lgrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	11	11,3 %
Negativo	72	74,2 %
CIN 1	5	5,2 %
CIN 2	3	3,1 %
CIN 3	5	5,2 %
No realizado	1	1 %
TOTAL	97	100 %

Tabla 27: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 2.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	9	9,3 %
VPH 16	31	32 %
VPH 18	7	7,2 %
VPH 31	17	17,5 %
VPH 33	9	9,3 %
VPH 35	6	6,2 %
VPH 45	2	2,1 %
VPH 52	12	12,4 %
VPH 58	13	13,4 %
Otros VPH-AR	36	37,1 %
VPH-AR Negativo	12	12,4 %

Tabla 28: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 2.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/ paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	9	9,3 %
0	12	12,4 %
1	34	35,1 %
2	22	22,7 %
3	9	9,3 %
4	6	6,2 %
5	5	5,2 %
TOTAL	97	100 %

Tabla 29: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 2.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	9	9,3 %
Positivo	31	32 %
Negativo	57	58,7 %
TOTAL	97	100 %

Tabla 30: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 2.

4.3.3 Control de los 6 meses o Visita 3

En el control de los 6 meses disponemos de datos de 85 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos que:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	39	45,9 %
ASCUS	11	12,9 %
SIL sin especificar	1	1,2 %
LSIL	17	20 %
HSIL	13	15,3 %
No valorable	4	4,7 %
TOTAL	85	100 %
PERDIDOS	20	

Tabla 31: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 3.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada	66	77,6 %
Negativa	5	5,9 %
CIN 1	4	4,7 %
CIN 2	5	5,9 %
CIN 1-2	1	1,2 %
CIN 2-3	1	1,2 %
CIN 3	3	3,5 %
TOTAL	85	100 %
PERDIDOS	20	

Tabla 32: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 3.

- Resultado histológico de Lgrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	7	8,2 %
Negativo	66	77,6 %
CIN 1	6	7,1 %
CIN 2	2	2,4 %
CIN 3	3	3,5 %
No realizado	1	1,2 %
TOTAL	85	100 %

Tabla 33: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 3.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	13	15,3 %
VPH 16	25	29,4 %
VPH 18	3	3,5 %
VPH 31	9	10,6 %
VPH 33	6	7,1 %
VPH 35	5	5,9 %
VPH 45	2	2,4 %
VPH 52	15	17,6 %
VPH 58	5	5,8 %
Otros VPH-AR	27	31,7 %
VPH-AR Negativo	17	20,5 %

Tabla 34: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 3.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/ paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	13	15,2 %
0	17	20 %
1	22	25,8% %
2	17	20 %
3	9	10,5 %
4	2	2,3 %
5	3	3,5 %
6	1	1,1 %
7	1	1,1 %
TOTAL	85	100 %

Tabla 35: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 3.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	13	15,7 %
Positivo	22	25,8 %
Negativo	50	58,8 %
TOTAL	85	100 %

Tabla 36: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 3.

4.3.4 Control de los 9 meses o Visita 4

En el control de los 9 meses disponemos de datos de 75 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	44	58,7 %
ASCUS	11	14,7 %
ASC-H	1	1,3 %
LSIL	10	13,3 %
HSIL	8	10,7 %
No valorable	1	1,3 %
TOTAL	75	100 %
PERDIDOS	30	

Tabla 37: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 4.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada	66	88 %
Negativa	5	6,7 %
CIN 1	1	1,3 %
CIN 2	2	2,7 %
CIN 1-2	1	1,3 %
TOTAL	75	100 %
PERDIDOS	30	

Tabla 38: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 4.

- Resultado histológico de Lgrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	10	13,3 %
Negativo	58	77,3 %
CIN 1	4	5,3 %
CIN 3	3	4 %
TOTAL	75	100 %

Tabla 39: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 4.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	18	24,3 %
VPH 16	13	17,6 %
VPH 18	2	2,7 %
VPH 31	3	4,1 %
VPH 33	3	4,1 %
VPH 35	5	6,8 %
VPH 45	0	0 %
VPH 52	7	9,5 %
VPH 58	7	9,5 %
Otros VPH-AR	24	32 %
VPH-AR Negativo	18	24,3 %
PERDIDOS	1	

Tabla 40: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 4.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/ paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	18	24,3 %
0	18	24,3 %
1	16	21,6 %
2	10	13,5 %
3	9	12,2 %
4	3	4,1 %
TOTAL	74	100 %
PERDIDOS	1	

Tabla 41: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 4.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	18	24,3 %
Positivo	16	21,6 %
Negativo	40	54,1 %
TOTAL	74	100 %
PERDIDOS	1	

Tabla 42: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 4.

4.3.5 Control de los 12 meses o Visita 5

En el control de los 12 meses disponemos de datos de 68 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	46	67,6 %
ASCUS	13	19,1 %
LSIL	8	11,8 %
HSIL	1	1,5 %
TOTAL	68	100 %
PERDIDOS	37	

Tabla 43: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 5.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada	61	89,7 %
Negativa	3	4,4 %
CIN 1	2	2,9 %
CIN 2	2	2,9 %
TOTAL	68	100 %
PERDIDOS	37	

Tabla 44: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 5.

- Resultado histológico de Lgrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	5	7,4 %
Negativo	56	82,4 %
CIN 1	3	4,4 %
CIN 2	2	2,9 %
No realizado	2	2,9 %
TOTAL	68	100 %

Tabla 45: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 5.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	5	7,4 %
VPH 16	7	10,3 %
VPH 18	4	5,9 %
VPH 31	5	7,4 %
VPH 33	4	5,9 %
VPH 35	7	10,3 %
VPH 45	0	0 %
VPH 52	7	10,3 %
VPH 58	8	11,7 %
Otros VPH-AR	19	27,9 %
VPH-AR Negativo	29	42,6 %

Tabla 46: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 5.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	5	7,4 %
0	29	42,6 %
1	12	17,6 %
2	13	19,1 %
3	6	8,8 %
4	2	2,9 %
5	1	1,5 %
TOTAL	68	100 %

Tabla 47: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 5.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	5	7,4 %
Positivo	18	26,5 %
Negativo	45	66,2 %
TOTAL	68	100 %

Tabla 48: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 5.

4.3.6 Control de los 15 meses o Visita 6

En el control de los 15 meses disponemos de datos de 21 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	9	42,9 %
ASCUS	5	23,8 %
LSIL	6	28,6 %
HSIL	1	4,8 %
TOTAL	21	100 %
PERDIDOS	84	

Tabla 49: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 6.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada	16	76,2 %
Negativa	4	19 %
CIN 1	1	4,8 %
TOTAL	21	100 %
PERDIDOS	84	

Tabla 50: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 6.

- Resultado histológico de Lgrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	18	85,7 %
CIN 1	3	14,3 %
TOTAL	21	100 %

Tabla 51: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 6.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	3	14,3 %
VPH 16	3	14,3 %
VPH 18	1	4,8 %
VPH 31	2	9,5 %
VPH 33	4	19 %
VPH 35	1	4,8 %
VPH 45	0	0 %
VPH 52	4	19 %
VPH 58	2	9,5 %
Otros VPH-AR	5	23,8 %
VPH-AR Negativo	4	19 %

Tabla 52: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 6.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	3	14,3 %
0	4	19 %
1	7	33,3 %
2	6	28,6 %
4	1	4,8 %
TOTAL	21	100 %

Tabla 53: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 6.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	3	14,3 %
Positivo	5	23,8 %
Negativo	13	61,9 %
TOTAL	21	100 %

Tabla 54: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 6.

4.3.7 Control de los 18 meses o Visita 7

En el control de los 18 meses disponemos de datos de 64 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	43	67,2 %
ASCUS	8	12,5 %
LSIL	10	15,6 %
HSIL	2	3,1 %
No valorable	1	1,6 %
TOTAL	64	100 %
PERDIDOS	41	

Tabla 55: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 7.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada	61	95,3 %
Negativa	2	3,1 %
CIN 3	1	1,6 %
TOTAL	64	
PERDIDOS	41	

Tabla 56: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 7.

- Resultado histológico de Lgrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	4	6,3 %
Negativo	53	82,8 %
CIN 1	3	4,7 %
CIN 2	1	1,6 %
CIN 3	1	1,6 %
No realizado	2	3,1 %
TOTAL	64	100 %

Tabla 57: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 7.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	11	17,1 %
VPH 16	5	7,8 %
VPH 18	2	3,1 %
VPH 31	4	6,3 %
VPH 33	5	7,8 %
VPH 35	3	4,7 %
VPH 45	0	0 %
VPH 52	5	7,8 %
VPH 58	6	9,3 %
Otros VPH-AR	13	20,3 %
VPH-AR Negativo	25	39 %

Tabla 58: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 7.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	11	17,1 %
0	25	39 %
1	16	25 %
2	9	14,1 %
3	1	1,6 %
4	2	3,1 %
TOTAL	64	100 %

Tabla 59: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 7.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	11	17,1 %
Positivo	13	20,3 %
Negativo	40	62,5 %
TOTAL	64	100 %

Tabla 60: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 7.

4.3.8 Control de los 21 meses o Visita 8

En el control de los 21 meses disponemos de datos de 8 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	4	50 %
ASCUS	2	25%
LSIL	1	12,5 %
HSIL	1	12,5 %
TOTAL	8	100 %
PERDIDOS	97	

Tabla 61: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 8.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada	6	75 %
Negativa	1	12,5 %
CIN 3	1	12,5 %
TOTAL	8	100 %
PERDIDOS	97	

Tabla 62: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 8.

- Resultado histológico de Lgrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	1	12,5 %
Negativo	4	50 %
CIN 1	2	25 %
CIN 3	1	12,5 %
TOTAL	8	100 %

Tabla 63: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 8.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	0	0 %
VPH 16	1	12,5 %
VPH 18	1	12,5 %
VPH 31	0	0 %
VPH 33	2	25 %
VPH 35	3	37,5 %
VPH 45	0	0 %
VPH 52	0	0 %
VPH 58	0	0 %
Otros VPH-AR	1	12,5 %
VPH-AR Negativo	3	37,5 %

Tabla 64: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 8.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	0	0 %
0	3	37,5 %
1	2	25 %
2	2	25 %
3	1	12,5 %
TOTAL	8	100 %

Tabla 65: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 8.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	0	0 %
Positivo	2	25 %
Negativo	6	75 %
TOTAL	8	100 %

Tabla 66: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 8.

4.3.9 Control de los 24 meses o Visita 9

En el control de los 21 meses disponemos de datos de 54 de las 105 pacientes seleccionadas. Analizando las diferentes variables estudiadas, encontramos:

- Resultado de Citología en medio líquido

Resultado citológico	Número de pacientes	Porcentaje válido
Negativo	44	81,5 %
ASCUS	2	3,7 %
LSIL	6	11,1 %
HSIL	2	3,7 %
TOTAL	54	100 %
PERDIDOS	51	

Tabla 67: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 9.

- Resultado histológico de Biopsia Exocervical

Resultado BEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No realizada*	50	92,6 %
Negativa	3	5,6 %
CIN 1	1	1,9 %
TOTAL	54	100 %
PERDIDOS	51	

Tabla 68: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 9.

- Resultado histológico de Legrado Endocervical

Resultado LEC	Número de pacientes	Porcentaje válido
No valorable	5	9,3 %
Negativo	44	81,5 %
CIN 1	1	1,9 %
CIN 2	1	1,9 %
CIN 3	2	3,7 %
No realizado	1	1,9 %
TOTAL	54	100 %

Tabla 69: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 9.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-AR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	3	5,5 %
VPH 16	4	7,4 %
VPH 18	1	1,8 %
VPH 31	2	3,7 %
VPH 33	2	3,7 %
VPH 35	1	1,9 %
VPH 45	1	1,9 %
VPH 52	3	5,5 %
VPH 58	1	1,8 %
Otros VPH-AR	7	12,9 %
VPH-AR Negativo	35	64,8 %

Tabla 70: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 9.

- Coinfecciones por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo

Número de serotipos/paciente	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	3	5,5 %
0	35	64,2 %
1	8	14,8 %
2	6	11,1 %
3	1	1,9 %
4	1	1,9 %
TOTAL	54	100 %

Tabla 71: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 9.

- Detección de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo mediante PCR

Resultado PCR VPH-BR	Número de pacientes	Porcentaje de pacientes
No valorable	3	5,5 %
Positivo	8	14,8 %
Negativo	43	79,6 %
TOTAL	54	100 %

Tabla 72: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 9.

4.4 Análisis de la curación citohistológica

Si atendemos al conjunto de pacientes, la curva de supervivencia que se obtiene se muestra en la Figura 23.

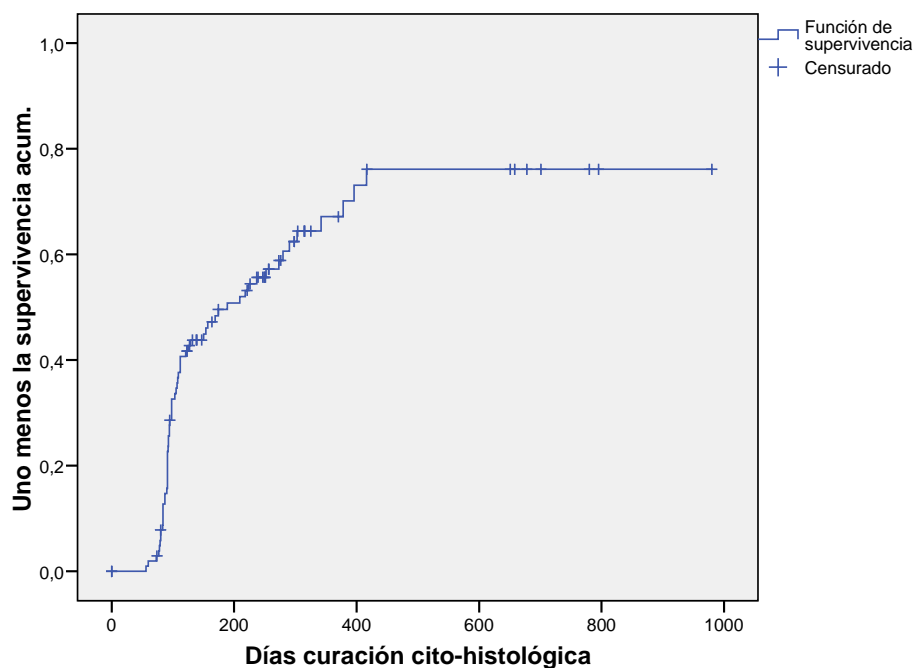


Figura 23: Curva de supervivencia que muestra la curación cito-histológica a lo largo del tiempo.

La mediana del tiempo de curación citohistológica se muestra en la Tabla 73.

Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
189,000	41,325	108,003	269,997

Tabla 73: Mediana del tiempo de curación

Del análisis de la tabla de Kaplan-Meier que muestra la curación global de las pacientes (Figura 23) obtenemos los datos de regresión o curación de las pacientes a los 6, 12 y 24 meses con sus correspondientes intervalos de confianza al 95 %. Estos datos se muestran a continuación:

Regresión a 180 días (6 meses):	49,6 %	(IC 95 %: 40,15-59,9 %)
Regresión a 365 días (12 meses):	67,15 %	(IC 95 %: 56,03-77,87 %)
Regresión a 730 días (24 meses):	76,11 %	(IC 95 %: 63,69-86,78 %)

Así mismo, podemos estudiar la curación en el tiempo de las pacientes según los hallazgos citohistológicos en visita 1 o basal, diferenciando:

- Pacientes con resultado citológico de HSIL y biopsia negativa o LSIL-CIN 1, es decir, aquellos casos con discordancia citohistológica (58 pacientes)
- Pacientes con HSIL CIN 2 o CIN 2-3 independientemente del resultado citológico (47 pacientes).

Las curvas de supervivencia que obtenemos se muestran en la Figura 24.

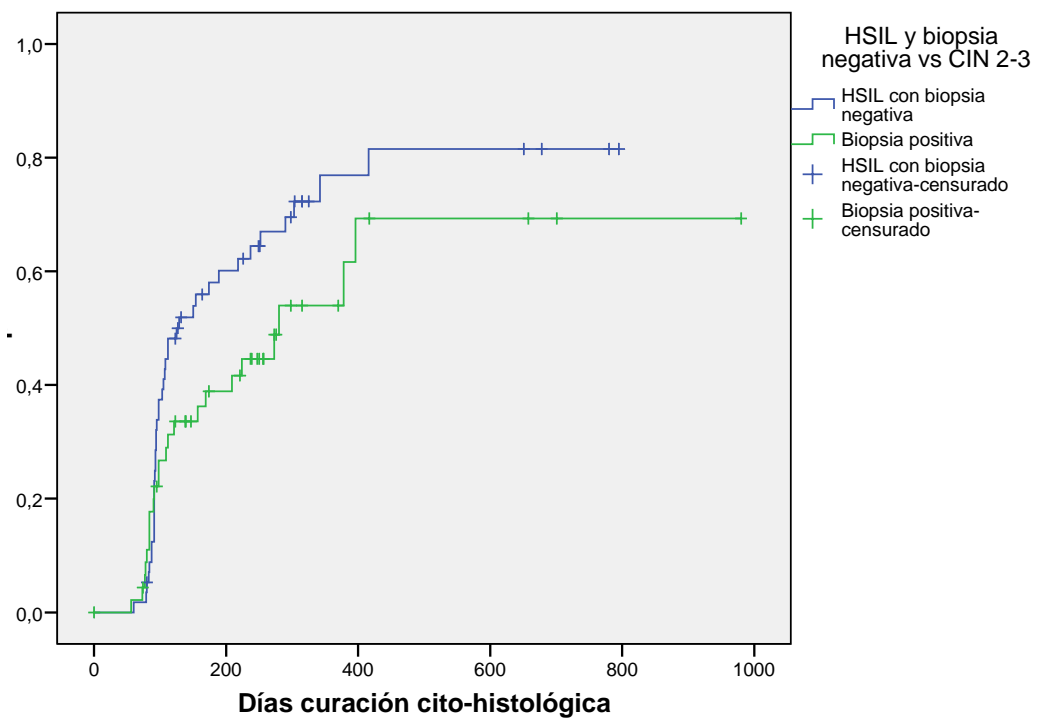


Figura 24: Curvas de supervivencia que muestran la curación en el tiempo según los hallazgos cito-histológicos en visita 1.

Los valores de las medianas en cada grupo se muestran en la Tabla 74.

Hallazgos citohistológicos en V1	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
HSIL Biopsia negativa	125,000	27,104	71,877	178,123
Biopsia positiva	280,000	80,165	122,877	437,123
GLOBAL	189,000	41,325	108,003	269,997

Tabla 74: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación según los hallazgos citohistológicos en Visita 1.

Los resultados de la prueba de igualdad de distribuciones se muestran en la Tabla 75.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	2,859	0,091

Tabla 75: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de HSIL biopsia negativa vs biopsia positiva.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, no existen diferencias en el tiempo de curación entre pacientes con HSIL citológico y biopsia negativa y aquellas con lesiones histológicas de alto grado.

4.4.1 Curvas de Supervivencia de curación citohistológica en relación a factores de riesgo

4.4.1.1 En relación a la Edad de la paciente

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la edad de la paciente, así como el análisis estadístico se muestran a continuación.

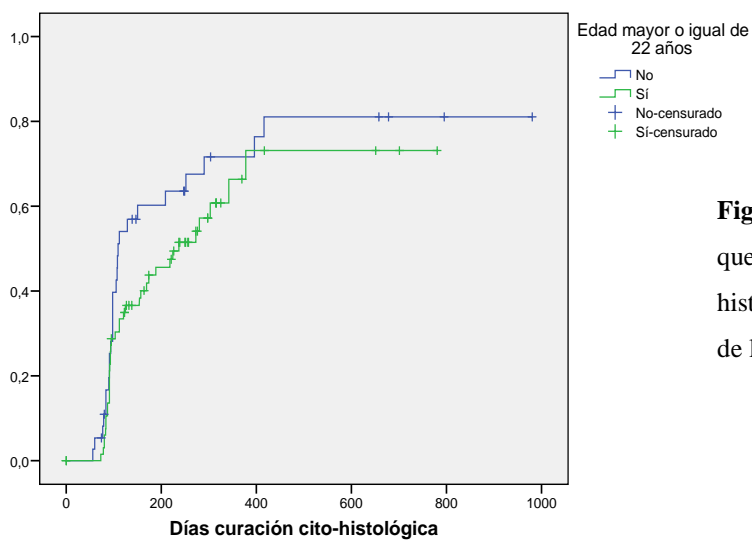


Figura 25: Curvas de supervivencia que muestran la curación citohistológica en el tiempo según la edad de la paciente.

Edad de la paciente	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
< 22 años	109,000	14,121	81,322	136,678
≥ 22 años	237,000	51,099	136,845	337,155
GLOBAL	189,000	41,325	108,003	269,997

Tabla 76: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la edad de la paciente.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	1,849	0,174

Tabla 77: Prueba de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de edad de la paciente.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la edad de las mismas.

4.4.1.2 En relación a Paridad de la paciente

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la paridad, así como el análisis estadístico se muestran a continuación.

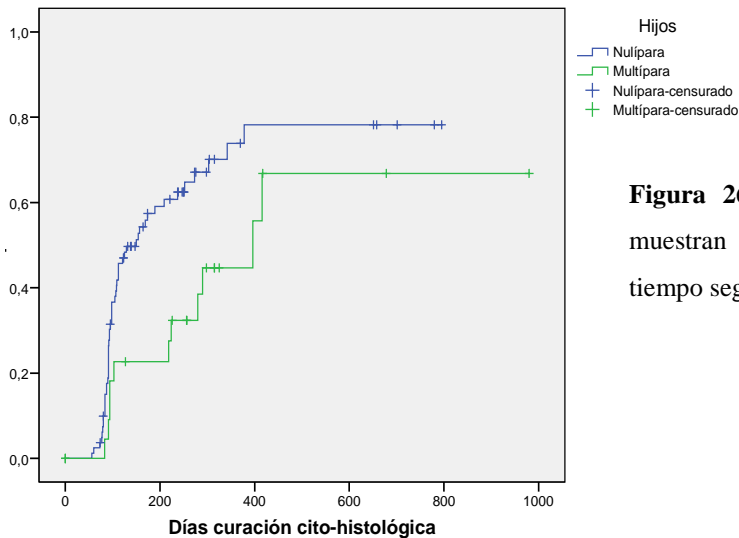


Figura 26: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la paridad de la paciente.

Hijos	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Nulíparas	150,000	24,366	102,243	197,757
No nulíparas	396,000	128,954	143,250	648,750
GLOBAL	189,000	41,325	108,003	269,997

Tabla 78: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la paridad de la paciente.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	4,645	0,031

Tabla 79: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de hijos.

Observamos que sí existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la paridad. Las pacientes nulíparas se curan antes que las que tienen al menos un hijo.

4.4.1.3 En relación a Hábito Tabáquico

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto al hábito tabáquico, así como el análisis estadístico se muestran a continuación.

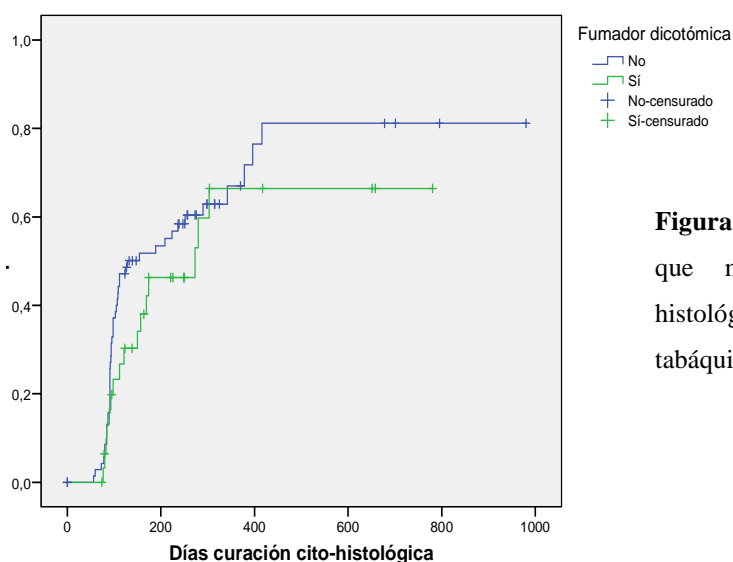


Figura 27: Curvas de supervivencia que muestran la curación citohistológica en el tiempo según hábito tabáquico.

Fumador	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
NO	129,000	55,344	20,526	237,474
SI	273,000	66,269	143,112	402,888
GLOBAL	174,000	50,973	74,093	273,907

Tabla 80: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta el hábito tabáquico.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	1,245	0 ,264

Tabla 81: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de fumador.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo al hábito tabáquico.

4.4.1.4 En relación al Número de parejas sexuales en los últimos tres años

A continuación se muestra la curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto al número de parejas sexuales en los últimos tres años, así como las tablas con el análisis estadístico.

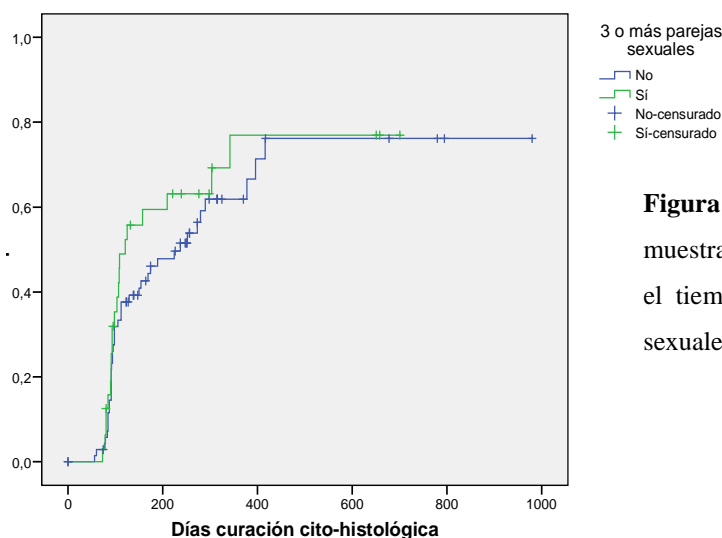


Figura 28: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según el número de parejas sexuales.

Tres o más parejas sexuales	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
NO	237,000	54,101	130,961	343,039
SI	121,000	12,032	97,417	144,583
GLOBAL	174,000	50,973	74,093	273,907

Tabla 82: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta el número de parejas sexuales.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	0,816	0,366

Tabla 83: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de número de parejas sexuales.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo al número de parejas sexuales en los últimos tres años.

4.4.1.5 En relación a Edad de inicio de actividad sexual

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la edad de inicio de actividad sexual, y el análisis estadístico se muestran a continuación.

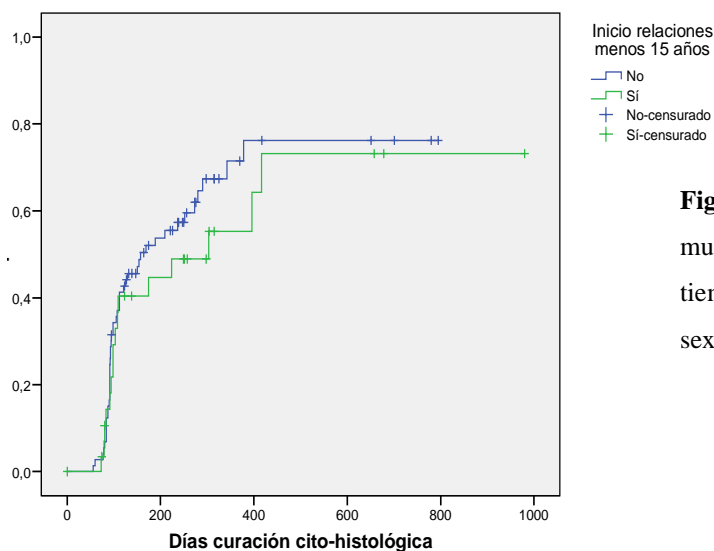


Figura 29: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la edad de inicio de relaciones sexuales.

Edad inicio actividad sexual	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
≥ 15 años	157,000	44,182	70,404	243,596
< 15 años	303,000	126,820	54,432	551,568
GLOBAL	174,000	50,973	74,093	273,907

Tabla 84: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la edad de inicio de la actividad sexual.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	0,598	0,439

Tabla 85: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de edad de inicio de la actividad sexual.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la edad de inicio de la actividad sexual.

4.4.1.6 En relación a la existencia de Pareja estable al inicio del seguimiento

A continuación se muestra la curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la existencia o no de pareja estable al inicio del seguimiento.

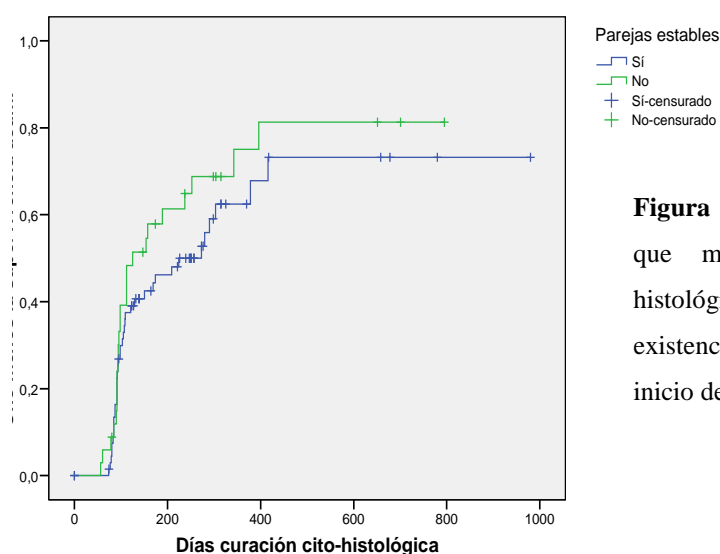


Figura 30: Curvas de supervivencia que muestran la curación citohistológica en el tiempo según la existencia o no de pareja estable al inicio del seguimiento.

El análisis estadístico se muestra a continuación:

Pareja estable	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	273,000	63,313	148,907	397,093
NO	125,000	27,538	71,025	178,975
GLOBAL	174,000	50,973	74,093	273,907

Tabla 86: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la existencia o no de pareja estable al inicio del seguimiento.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	1,121	,290

Tabla 87: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de pareja estable al inicio del seguimiento.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes en relación a la existencia o no de pareja estable al inicio del seguimiento.

4.4.1.7 En relación a Utilización de Anticoncepción hormonal

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la utilización de anticoncepción hormonal se muestra en la Figura 31, y el análisis estadístico en las Tabla 88 y Tabla 89.

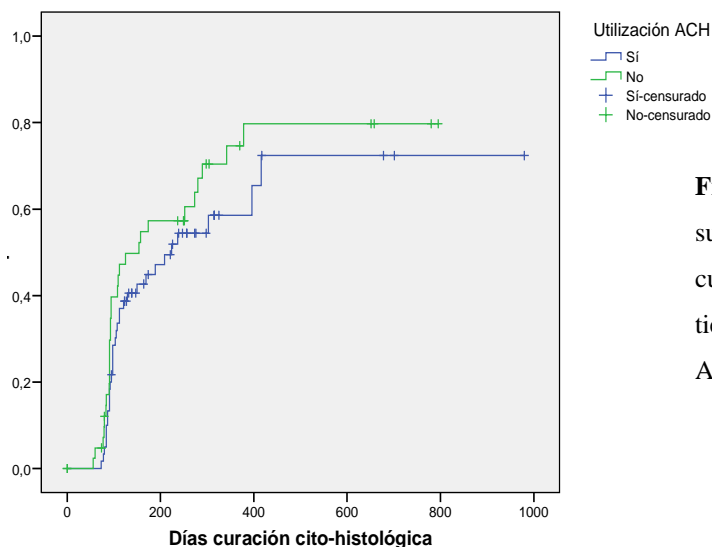


Figura 31: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la utilización de ACH.

Utilización de ACH	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	224,000	67,712	91,284	356,716
NO	154,000	40,876	73,882	234,118
GLOBAL	174,000	50,973	74,093	273,907

Tabla 88: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la utilización de ACH.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	1,472	0,225

Tabla 89: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de utilización de ACH.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la utilización o no de ACH.

4.4.1.8 En relación al diagnóstico de otras ETS en visita 1

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la existencia de otras ETS, diagnosticadas por cultivo endocervical, en visita 1 y el análisis estadístico se muestran en la Figura 32 y las Tabla 90 y Tabla 91.

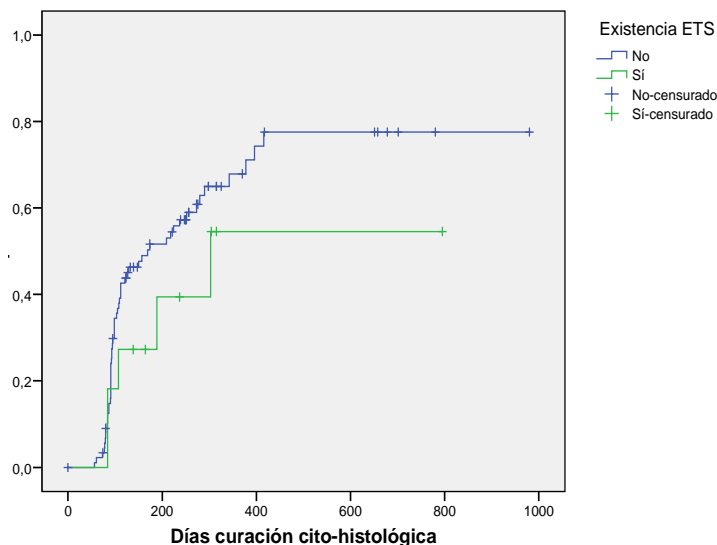


Figura 32: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la existencia de otras ETS en visita 1.

Existencia previa de ETS	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
NO	169,000	46,737	77,396	260,604
SI	303,000			
GLOBAL	189,000	50,321	90,372	287,628

Tabla 90: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la existencia de otras ETS en visita 1.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	1,155	0,283

Tabla 91: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de existencia de ETS.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la existencia o no de ETS diagnosticadas por cultivo endocervical en visita 1

4.4.1.9 En relación a la Presencia de VPH 16 en Visita 1

A continuación se muestra la curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la existencia de VPH 16 en visita 1, y las tablas con el análisis estadístico.

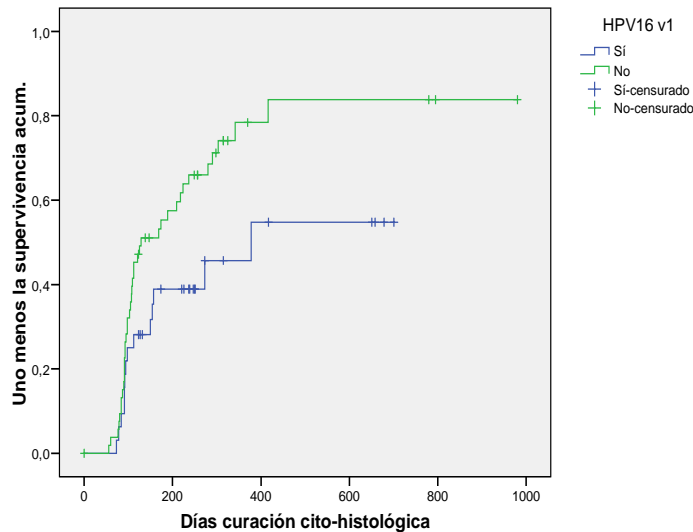


Figura 33: Curvas de supervivencia que muestran la curación citohistológica en el tiempo según la presencia de VPH 16 en visita 1.

Presencia de VPH 16 en V1	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	378,000			
NO	129,000	32,364	65,566	192,434
GLOBAL	189,000	39,022	112,517	265,483

Tabla 92: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la presencia de VPH 16 en visita 1.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	5,192	0,023

Tabla 93: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de presencia de VPH 16 en visita 1.

Observamos que sí existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la presencia o no de VPH 16 en visita 1; las pacientes no portadoras de VPH 16 se curan antes que las portadoras.

4.4.1.10 En relación a la Presencia de VPH 18 en Visita 1

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la presencia de VPH 18 en visita 1 y el análisis estadístico se muestran a continuación.

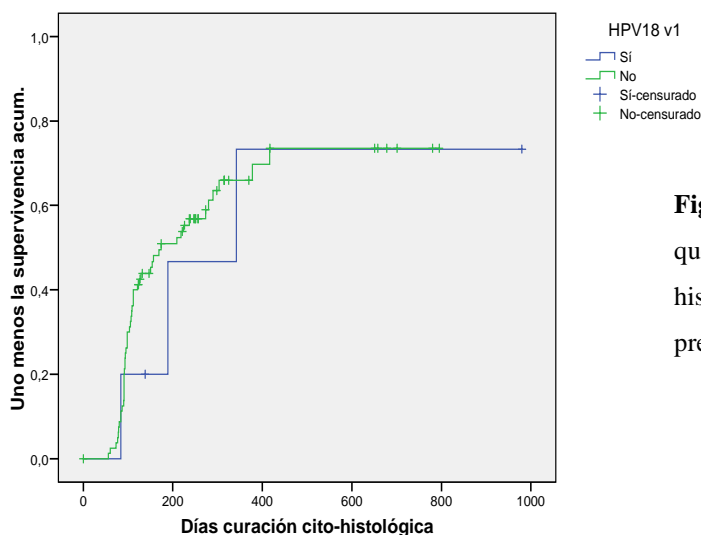


Figura 34: Curvas de supervivencia que muestran la curación citohistológica en el tiempo según la presencia de VPH 18 en visita 1.

Presencia de VPH 18 en V1	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	342,000	109,206	127,955	556,045
NO	174,000	47,405	81,087	266,913
GLOBAL	189,000	39,022	112,517	265,483

Tabla 94: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la presencia de VPH 18 en visita 1.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	0,175	0,676

Tabla 95: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de presencia de VPH 18 en visita 1.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la presencia o no de VPH 18 en visita 1.

4.4.1.11 En relación a la Presencia de VPH 31 en Visita 1

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la presencia de VPH 31 en visita 1 se muestra en la Figura 35, y el análisis estadístico en las Tabla 96 y Tabla 97.

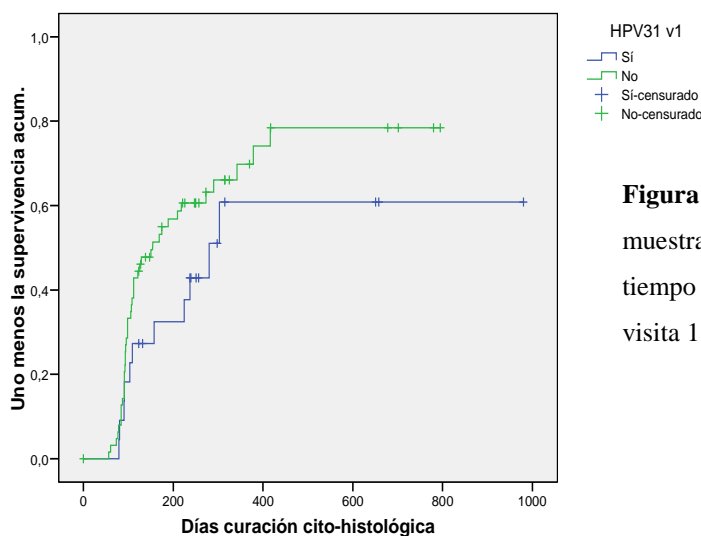


Figura 35: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la presencia de VPH 31 en visita 1.

Presencia de VPH 31 en V1	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	280,000	44,214	193,341	366,659
NO	154,000	34,928	85,541	222,459
GLOBAL	189,000	39,022	112,517	265,483

Tabla 96: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la presencia de VPH 31 en visita 1.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	2,006	0,157

Tabla 97: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de presencia de VPH 31 en visita 1.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la presencia o no de VPH 31 en visita 1.

4.4.1.12 En relación a la Presencia de VPH 58 en Visita 1

Mostramos a continuación la curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la presencia de VPH 58 en visita 1 y las tablas con el análisis estadístico.

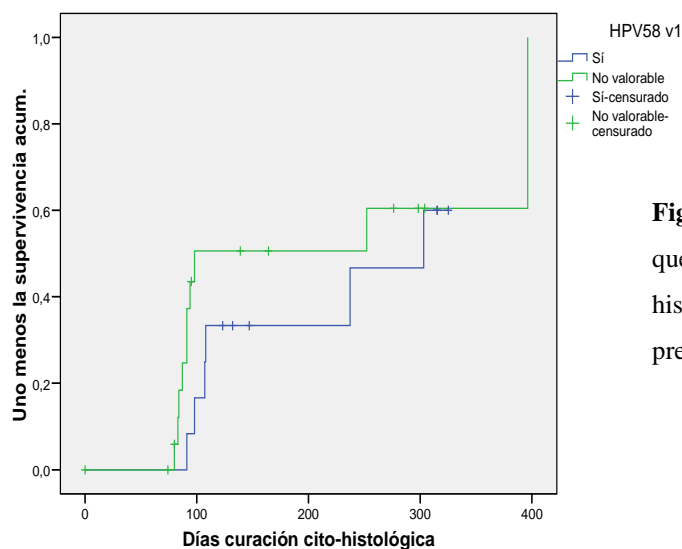


Figura 36: Curvas de supervivencia que muestran la curación citohistológica en el tiempo según la presencia de VPH 58 en visita 1.

Presencia de VPH 58 en V1	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
SI	303,000	122,362	63,171	542,829
NO	174,000	44,095	87,574	260,426
GLOBAL	189,000	39,022	112,517	265,483

Tabla 98: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la presencia de VPH 58 en visita 1.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	0,847	0,358

Tabla 99: Curvas de supervivencia que muestran la curación citohistológica en el tiempo según la presencia de VPH 58 en visita 1.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la presencia o no de VPH 58 en visita 1.

4.4.1.13 En relación a la Existencia de VPH 16 único versus VPH 16 más otros serotipos de alto riesgo (infección múltiple) en visita 1

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la presencia de VPH 16 único o en coinfección con otros serotipos de alto riesgo en visita 1 se muestra a continuación así como las tablas con el análisis estadístico.

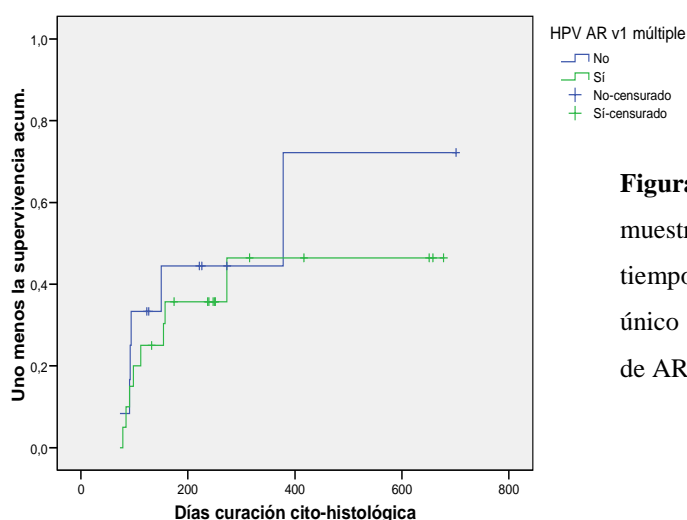


Figura 37: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la presencia de VPH 16 único o en coinfección con otros serotipos de AR en V1.

Presencia de VPH 16 en V1	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Único	378,000	172,890	39,136	716,864
Coinfección				
GLOBAL	378,000			

Tabla 100: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la presencia de VPH 16 único o en coinfección en V1

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	0,519	0,471

Tabla 101: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de presencia de VPH 16 único o coinfección en V1.

Observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la presencia en visita 1 de VPH 16 único o en coinfección con otros serotipos de alto riesgo.

4.4.1.14 En relación a la Existencia de infección VPH de alto riesgo única versus múltiple en Visita 1

La curva de supervivencia para la curación citohistológica respecto a la presencia de infección VPH-AR única versus múltiple en visita 1 y las tablas con el análisis estadístico se muestran a continuación.

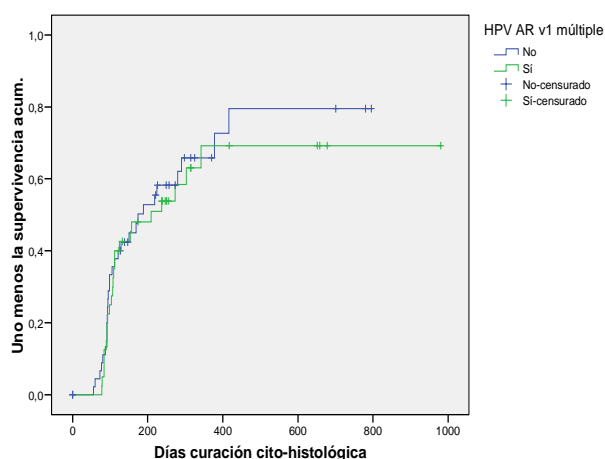


Figura 38: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la presencia de infección VPH-AR única o múltiple en V1.

Infección por VPH-AR múltiple en V1	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
NO	174,000	52,020	72,042	275,958
SI	209,000	75,133	61,740	356,260
GLOBAL	189,000	39,022	112,517	265,483

Tabla 102: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la presencia de infección VPH-AR única o múltiple en V1.

	Chi-cuadrado	Significación
Log Rank (Mantel-Cox)	0,219	0,640

Tabla 103: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de presencia de infección o no de infección múltiple en V1.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la curación de las pacientes atendiendo a la presencia en visita 1 de VPH-AR único o en infección múltiple.

4.4.2 Análisis de Regresión de Cox para variables binarias

A continuación se presentan los datos del análisis de regresión de Cox. Los valores del Hazard Ratio (HR) se refieren en todos los casos *al riesgo de curación* frente a la progresión o persistencia.

➤ *Pacientes nulíparas vs al menos un hijo:*

HR= 2,02 (IC 95%: 1,05 a 3,9) p = 0,036

➤ *No fumadora vs fumadoras:*

HR= 1,38 (IC 95%: 0,78 vs 2,44) p = 0,27

➤ *3 o más parejas sexuales vs menos de 3:*

HR= 1,27 (IC 95%: 0,75 a 2,15) p = 0,371

➤ *Inicio relaciones sexuales mayor 15 años vs menor 15 años:*

HR= 1,25 (IC 95%: 0,71 a 2,22) p = 0,444

➤ *Edad <22 años vs ≥22 años edad:*

HR= 1,41 (IC 95%: 0,85 a 1,89) p = 0,179

➤ *Nunca ACO vs toma ACO:*

HR 1,74 (IC 95%: 0,97 a 3,11) p = 0,062

➤ *No otras ETS en visita 1 vs sí ETS:*

HR= 1,63 (IC 95%: 0,66 a 4,09) p= 0,291

➤ *No tener VPH 16 vs sí tenerlo en visita 1*

HR= 2,003 (IC 95%: 1,09 a 3,69) p= 0,026

➤ *No tener VPH 18 vs sí tenerlo en visita 1*

HR= 1,28 (IC 95%: 0,39 a 4,12) p= 0,678

➤ *No tener VPH 31 vs sí tenerlo en visita 1*

HR= 1,61 (IC 95%: 0,83 a 3,13) p= 0,163

➤ *No tener VPH 58 vs sí tenerlo en visita 1*

HR= 1,37 (IC 95%: 0,58 a 3,21) p= 0,474

➤ *VPH 16 único vs en coinfección en visita 1*

HR= 1,47 (IC 95 %: 0,51 a 4,26) p= 0,475

➤ *VPH único vs infección múltiple en visita 1*

HR = 1,104 (IC 95 %: 0,62 a 1,56) p= 0,735

4.5 Análisis de la persistencia y progresión citohistológica

Los datos del seguimiento a los 6 meses se muestran en la Tabla 104.

	Progresión	Persistencia
Nº pacientes	22	14
Porcentaje	20,95 %	13,33 %

Tabla 104: Tabla que muestra los datos de persistencia y progresión a los 6 meses.

Los datos del seguimiento a los 12 meses se muestran en la Tabla 105.

	Progresión	Persistencia
Nº pacientes	26	3
Porcentaje	24,76 %	2,85 %

Tabla 105: Tabla que muestra los datos de persistencia y progresión a los 12 meses.

Los datos del seguimiento a los 24 meses se muestran en la Tabla 106.

	Progresión	Persistencia
Nº pacientes	32	0
Porcentaje	30,47 %	0 %

Tabla 106: Tabla que muestra los datos de persistencia y progresión a los 24 meses.

4.6 Análisis del aclaramiento viral durante el seguimiento

4.6.1 Aclaramiento global de serotipos de alto riesgo

En la visita 1 o basal observamos que 77 pacientes están infectadas por serotipos de VPH de alto riesgo, 9 son VPH-AR negativas y 19 tiene una determinación no valorable. Los datos obtenidos tras el estudio del aclaramiento viral en visita de 12 y 24 meses se muestran a continuación.

VPH-AR	V1 Basal	V5 12 meses	V 9 24 meses
Pacientes positivos	77	26	12
Pacientes negativos		20	24
Perdidos		31	41
% Aclaramiento		43,5 %	66,7 %
Análisis estadístico		p<0,001	p<0,001

Tabla 107: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH-AR a lo largo del seguimiento.

Vemos que el aclaramiento de los serotipos de alto riesgo a los 12 meses y a los 24 meses, con respecto a la visita inicial, es estadísticamente significativo.

4.6.2 Aclaramiento del serotipo VPH 16

Estudiamos el aclaramiento de la infección por VPH 16 diagnosticada en visita

1. Los resultados se muestran en la Tabla 108.

VPH 16	V1 Basal	V5 12 meses	V 9 24 meses
Pacientes positivos	32	6	2
Pacientes negativos	0	9	9
Perdidos		17	21
% Aclaramiento		60 %	81,8 %
Análisis estadístico		p= 0,004	p=0,004

Tabla 108: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 16 a lo largo del seguimiento.

El aclaramiento del VPH 16, con respecto a la visita basal, es estadísticamente significativo tanto a los 12 como a los 24 meses.

Si dividimos a las pacientes portadoras de VPH 16 en visita 1 según sean portadoras de VPH 16 único o en coinfección con otros serotipos de alto riesgo obtenemos los siguientes resultados:

VPH 16 Único	V1 Basal	V5 12 meses	V 9 24 meses
Pacientes positivos	12	2	1
Pacientes negativos	0	4	3
Perdidos		6	8
% Aclaramiento		66,66 %	75 %
Análisis estadístico		p= 0,125	p=0,25

Tabla 109: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 16 único a lo largo del seguimiento.

El aclaramiento del VPH 16, con respecto a la visita inicial, en infección única no es estadísticamente significativo ni a los 12 ni a los 24 meses.

VPH 16 en coinfección con otros VPH-AR	V1 Basal	V5 12 meses	V 9 24 meses
Pacientes positivos	20	4	1
Pacientes negativos	0	5	6
Perdidos		11	13
% Aclaramiento		55,55 %	85,71 %
Análisis estadístico		p= 0,063	p= 0,031

Tabla 110: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 16 en coinfección con otros VPH-AR a lo largo del seguimiento.

El aclaramiento del VPH 16 en coinfección con otros serotipos, en relación a visita basal, no es estadísticamente significativo a los 12 meses pero sí a los 24 meses.

4.6.3 Aclaramiento del serotipo VPH 31

En relación al aclaramiento de la infección por VPH 31 diagnosticada en visita 1 obtenemos los siguientes resultados:

VPH 31	V1 Basal	V5 12 meses	V 9 24 meses
Pacientes positivos	22	2	1
Pacientes negativos	0	10	9
Perdidos		10	12
% Aclaramiento		83,3 %	90 %
Análisis estadístico		p= 0,002	p= 0,004

Tabla 111: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 31 a lo largo del seguimiento.

El aclaramiento del VPH 31, con respecto a la visita basal, es estadísticamente significativo tanto a los 12 como a los 24 meses.

4.6.4 Aclaramiento del serotipo VPH 52

Los datos obtenidos tras el análisis del aclaramiento de la infección VPH 52 diagnosticada en visita 1 se muestran en la Tabla 112.

VPH 52	V1 Basal	V5 12 meses	V 9 24 meses
Pacientes positivos	10	3	0
Pacientes negativos	0	2	3
Perdidos		5	7
% Aclaramiento		40 %	100 %
Análisis estadístico		p= 0,5	P= 0,25

Tabla 112: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 52 a lo largo del seguimiento.

El aclaramiento del VPH 52, con respecto a la visita basal, no es estadísticamente significativo ni a los 12 ni a los 24 meses.

4.6.5 Aclaramiento del serotipo VPH 58

La Tabla 113 muestra los datos del aclaramiento de la infección por VPH 58.

VPH 58	V1 Basal	V5 12 meses	V 9 24 meses
Pacientes positivos	12	4	0
Pacientes negativos	0	2	3
Perdidos		6	9
% Aclaramiento		33,3 %	100 %
Análisis estadístico		p= 0,5	P= 0,25

Tabla 113: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 58 a lo largo del seguimiento.

El aclaramiento del VPH 58, con respecto a la visita basal, no es estadísticamente significativo ni a los 12 ni a los 24 meses

4.7 Análisis de las conizaciones realizadas durante el seguimiento

4.7.1 Indicación

Las indicaciones de las conizaciones se recogen en la Tabla 114.

INDICACIÓN	Nº pacientes	Porcentaje
CIN 2 ENDOCERVICAL	6	18,7 %
CIN 3 EXOCERVICAL	10	31,2 %
CIN 3 ENDOCERVICAL	13	40,6 %
CIN 3 EXOCERVICAL Y CIN 2 ENDOCERVICAL	1	3,1 %
CIN 3 AMBOS	2	6,2 %
TOTAL	32	100 %

Tabla 114: Tabla que muestra las indicaciones de las conizaciones realizadas durante el seguimiento.

4.7.2 Número de Visita en la que se realiza la indicación

La visita en la que se indica la conización se recoge en la Tabla 115.

VISITA EN LA QUE SE INDICA	Nº pacientes	Porcentaje
3 MESES	15	46,8%
6 MESES	7	21,8 %
9 MESES	3	9,3 %
12 MESES	1	3,1 %
15 MESES	0	0 %
18 MESES	2	6,2 %
21 MESES	1	3,1 %
24 MESES	3	9,3 %
TOTAL	32	100 %

Tabla 115: Tabla que muestra el número de visita en la que se indica la conización.

4.7.3 Intervalo de tiempo en el que se realiza la conización

Analizamos el tiempo, en días, transcurridos desde el inicio del seguimiento hasta el momento en que se realiza la conización.

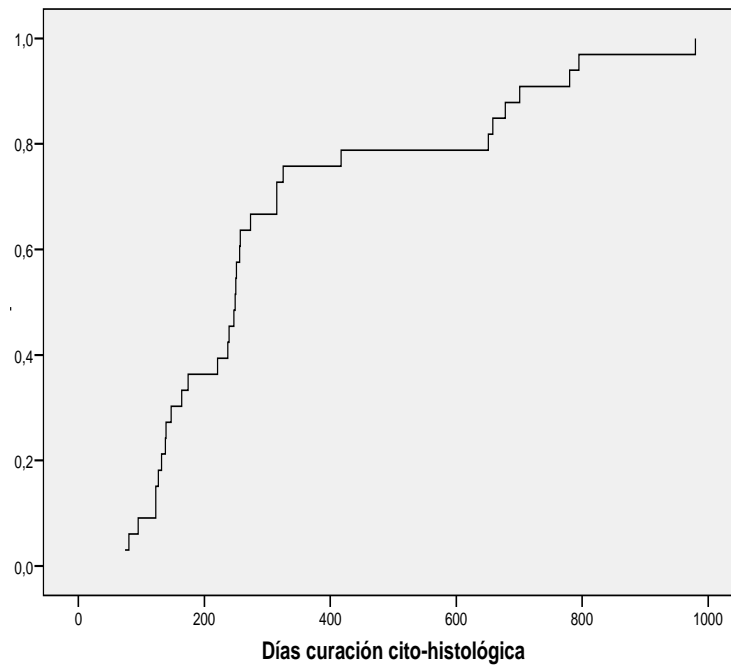


Figura 39: Curva que muestra el tiempo transcurrido en días desde el inicio del seguimiento hasta la realización de la conización.

La mediana obtenida se muestra en la siguiente tabla:

Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
249,000	8,039	233,244	264,756

Tabla 116: Tabla que muestra la mediana del tiempo transcurrido, en días, desde el inicio del seguimiento hasta la realización de la conización.

4.7.4 Histología del cono cervical

La histología del cono cervical se recoge en la Tabla 117.

HISTOLOGÍA CONO CERVICAL	Nº pacientes	Porcentaje
No valorable	1	3,1 %
Negativa	4	12,5 %
CIN 1	4	12,5 %
CIN 2	2	6,2 %
CIN 2-3	1	3,1 %
CIN 3	18	56,2 %
Conización extraclínica	2	6,2 %
TOTAL	32	100 %

Tabla 117: Tabla que recoge la histología del cono cervical.

4.7.5 Concordancia entre histología pre y postquirúrgica

Estudiamos el porcentaje de lesiones de alto grado (CIN 2 y CIN 3) en la pieza de conización cervical en relación al diagnóstico prequirúrgico. Los resultados se recogen en la Tabla 118.

INDICACIÓN	Nº pacientes	Porcentaje de LAG encontrado en cono cervical
CIN 2 ENDOCERVICAL	6	50 %
CIN 3 EXOCERVICAL	9	88,8 %
CIN 3 ENDOCERVICAL	12	58,3 %
CIN 3 EXOCERVICAL Y CIN 2 ENDOCERVICAL	1	100 %
CIN 3 AMBOS	2	100 %
TOTAL	30	70 %
Conización extraclínica	2	

Tabla 118: Tabla que recoge la concordancia entre histología pre y postquirúrgica.

4.7.6 Estado de los márgenes de la pieza quirúrgica

La Tabla 119 muestra el estado de los márgenes quirúrgicos de las 21 piezas de conización con diagnóstico de lesión de alto grado.

MÁRGENES QUIRÚRGICOS	Nº pacientes	Porcentaje
No valorable	4	19 %
Afectos	9	42,8 %
Libres	8	38 %
TOTAL	21	100 %

Tabla 119: Tabla que muestra el estado de los márgenes quirúrgicos de la pieza de conización.

4.7.7 Histología del legrado endocervical tras conización

LEC TRAS CONIZACIÓN	Nº pacientes	Porcentaje
Negativo	16	53,3 %
Lesión alto grado	4	13,3 %
No valorable	10	33,3 %
TOTAL	30	100 %
Conización extraclínica	2	

Tabla 120: Tabla que recoge la histología del microlegrado endocervical realizado tras la conización.

Si tenemos en cuenta solo las 21 piezas de conización con diagnóstico definitivo de lesión de alto grado, obtenemos los siguientes resultados:

LEC TRAS CONIZACIÓN	Nº pacientes	Porcentaje
Negativo	9	42,8 %
Lesión alto grado	4	19 %
No valorable	8	38 %
TOTAL	21	100 %
Conización extraclínica	2	

Tabla 121: Tabla que recoge la histología del LEC realizado tras la conización, en aquellas conizaciones con diagnóstico de lesión de alto grado.

Capítulo 5

Discusión

5 DISCUSIÓN

Tras la publicación en 2006 de las guías clínicas, para el manejo de las alteraciones citohistológicas, por parte de la Asociación Americana de Patología Cervical ⁽¹⁶⁰⁾ ⁽¹⁶¹⁾, en las que se avalaba la observación sin tratamiento ante lesiones de alto grado cervicales en mujeres jóvenes y, a pesar de que esa modalidad de manejo aún no estaba contemplada en las guías españolas, decidimos tras el informe positivo del Comité Ético del Hospital 12 de Octubre, llevar a la práctica dicha recomendación y estudiar los resultados obtenidos tras permitir evolución sin tratamiento, durante 24 meses, a mujeres jóvenes con lesiones de alto grado cervicales.

En nuestro estudio definimos “mujer joven” como aquella de edad igual o menor a 25 años porque es la edad de corte que utilizan autores europeos como O’Connor (2008) ⁽¹⁶²⁾, porque en España en ese momento los programas de cribado se iniciaban entre los 18 y los 25 años y las guías vigentes para el manejo de alteraciones citológicas utilizaban dicha de edad como punto de corte ⁽¹⁰⁷⁾ y, porque el riesgo de cáncer de cérvix es extremadamente bajo en mujeres menores de 25 años ⁽¹⁶³⁾ ⁽¹⁶⁴⁾. Para la mayoría de autores norteamericanos la “mujer joven” es aquella de edad igual o menor a 21 años, lo que hace que en la actualidad la mayoría de trabajos publicados en relación al tema que nos ocupa se refieran a dicho grupo etario, encontrando en la bibliografía disponible solo cuatro trabajos que estudian los resultados del manejo conservador ante lesiones de alto grado en mujeres de edad menor o igual a 25 años, los de Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾, Benito ⁽¹⁶⁶⁾, McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ y Loopik ⁽¹⁶⁸⁾.

Decidimos que las lesiones de alto grado que íbamos a considerar como susceptibles de no ser tratadas inmediatamente y sí sometidas a control observacional

estricto serían CIN 2 y CIN 2-3, excluyendo los CIN 3 ya que los artículos publicados hasta ese momento (Moscicki ⁽¹⁶⁹⁾, Castle ⁽¹⁷⁰⁾, Moore ⁽¹⁷¹⁾) así lo proponían ante el mayor riesgo de progresión a cáncer invasivo del CIN 3. Además, el CIN 2 es la menos reproducible de todas las neoplasias intraepiteliales, con una gran variabilidad intra e interobservador ⁽¹⁷²⁾ ⁽¹⁷³⁾ y no existe consenso en la actualidad en cuanto a si, una vez diagnosticado, el CIN 2 se comporta más como CIN 1 o más como CIN 3 ⁽¹⁴⁾ ya que, aunque CIN 2 se considera una lesión de alto grado, existen autores como Syrjanen que defienden que la historia natural de CIN 2 se asemeja más a la de CIN 1 que a la de CIN 3 ⁽¹⁷⁴⁾. Igualmente, y dado que las lesiones CIN 2 son más frecuentes que CIN 3 en mujeres adolescentes, se recomienda que lesiones CIN 2-3 sean manejadas como CIN 2 ⁽¹⁶⁹⁾.

Las definiciones de curación, persistencia y progresión se comentan en el Capítulo 3.3.5. Dada la baja reproductibilidad del CIN 2, es posible que la regresión de la lesión dependa del patólogo individual que informe tras el estudio de la biopsia. Para minimizar dicha posibilidad solo hemos considerado curada a la paciente con tres revisiones consecutivas negativas.

No hay consenso en la literatura a la hora de definir el término progresión; para algunos autores la progresión es el paso a CIN 3 ⁽¹⁷⁵⁾ ⁽¹⁷⁶⁾ y para otros es la evolución a carcinoma y consideran el paso a CIN 3 como persistencia ⁽¹⁷⁷⁾ ⁽¹⁶⁷⁾. Nosotros hemos considerado "progresión" al paso a CIN 3 o a la aparición de CIN 2+ endocervical, lesiones que según el protocolo de nuestro estudio nos obligan a realizar tratamiento escisional.

5.1 Características epidemiológicas de las pacientes

Para comparar las características epidemiológicas de nuestra población con las cohortes de otros autores hemos seleccionado solo los trabajos cuyo objetivo principal coincide con el nuestro, es decir, que analizan regresión de lesiones de alto grado en mujeres de edad menor o igual a 25 años.

A la hora de analizar la *edad* de nuestras pacientes hemos utilizado la mediana ya que nuestra muestra en relación a la variable “edad” no sigue una distribución normal y la mediana es la medida de tendencia central apropiada. Encontramos que la edad mediana de nuestras pacientes es de 22 años oscilando entre 16 y 25 años. Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾ compara los resultados obtenidos, tras adoptar una actitud expectante ante lesiones de alto grado durante al menos 12 meses, en dos poblaciones, una de mujeres menores de 25 años y otra de mayores de 25 años, y encuentra que la edad media en el primer grupo es de 21,62 años. Benito ⁽¹⁶⁶⁾ y McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ publican los resultados de regresión espontánea sin tratamiento de lesiones de alto grado en mujeres de menos de 25 años encontrando en sus series, una edad media de 21,4 y 20,9 años respectivamente. Loopik ⁽¹⁶⁸⁾ estudia la regresión, persistencia y progresión de CIN 2 en una serie de 211 mujeres menores de 25 años en las que la edad media encontrada fue de 21,5 años. La edad es la única variable epidemiológica que estudia dicho investigador. Observamos, por tanto, que nuestra serie tiene edades muy similares a los trabajos publicados con el mismo objetivo siendo, en consecuencia, cohortes fácilmente comparables en este sentido.

En cuanto a la *paridad*, la media es de 0,28 hijos. El 77,9 % de las pacientes de nuestra serie eran nulíparas y un 22,1 % tenían un hijo o más. El 28,57 % de las pacientes de la serie estudiada por Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾ habían tenido al menos un hijo. Benito

⁽¹⁶⁶⁾ encuentra que el 49,5 % de sus pacientes eran nulíparas, un 26 % primíparas y un 20 % multíparas. McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ no estudia dicha variable en su serie. Observamos, por consiguiente, que en nuestra serie hay un importante porcentaje de pacientes nulíparas, muy parecido al de la serie de Agramunt pero mayor que en la de Benito. Es importante destacar este alto porcentaje de nuliparidad entre las mujeres de nuestra serie porque podría condicionar una mayor velocidad de aclaramiento viral y una mayor regresión de las lesiones, ya que la paridad se considera un cofactor de persistencia y progresión como comentamos en el Capítulo 1.2.3.5.

En relación al *hábito tabáquico*, el 30,4 % de nuestras pacientes son fumadoras. Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾ encuentra un 55,56 % de fumadoras, McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ un 42,03 % y Benito ⁽¹⁶⁶⁾ no estudia dicha variable en su serie. Observamos, por tanto, que en nuestra población el porcentaje de mujeres fumadoras es claramente inferior a la de los otros autores, sin embargo se sitúa en rango a los datos publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad que reflejan que en España el 32,7% de las mujeres entre 16 y 24 son fumadoras ⁽¹⁷⁸⁾.

Las otras variables relacionadas con el tabaco (consumo diario de cigarrillos, duración del hábito tabáquico o tiempo transcurrido desde que las pacientes ex fumadoras abandonaron dicho hábito) no fueron estudiadas por ninguno de los autores. Nuestros resultados en relación a estas variables se exponen en el Capítulo 4.2.3.

El 29,5 % de nuestras pacientes eran usuarias de *Anticoncepción hormonal* en el momento del estudio, un 55,56 % en la serie de Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾, y un 58 % en la de Benito ⁽¹⁶⁶⁾. McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ no estudia dicha variable en su serie. El 56,1 % de las pacientes de nuestro trabajo habían tomado anticonceptivos hormonales en algún momento de su vida. En relación a la anticoncepción hormonal vemos en nuestra serie, en comparación con las de los otros autores, un bajo porcentaje de mujeres usuarias en

el momento del diagnóstico aunque el porcentaje de pacientes que en algún momento de su vida han utilizado el fármaco sí es bastante similar a la cifra que ellos publican de usuarias de ACH. En España, según datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, tan solo el 20 % de las mujeres de entre 20 y 24 años son usuarias de anticoncepción hormonal ⁽¹⁷⁹⁾, por tanto nuestros datos parecen estar más ajustados a la realidad que los de los otros autores.

Ninguna de las series estudia el tiempo de uso del fármaco ni el tiempo transcurrido desde que las pacientes ex usuarias de anticoncepción hormonal suspendieron el tratamiento.

Al estudiar la *edad de inicio de la actividad sexual* vemos que la edad media de nuestras pacientes se encuentra en los 16,56 años. En la población estudiada por Benito ⁽¹⁶⁶⁾ la edad media se situó en los 15 años. El 71,15 % de nuestras pacientes comenzaron su vida sexual antes de los 18 años, el 66,67 % en la serie de Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾. McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ no estudia dicha variable en su serie. Nuestros datos son un fiel reflejo de la sociedad actual española, ya que tras la publicación en el año 2009 del estudio Afrodita ⁽¹⁰⁴⁾, se constató que la edad media de inicio de la actividad sexual había descendido en las últimas décadas, desde los 22,7 años a los 16,9 actuales y que el número de mujeres con actividad sexual antes de los 17 años se había multiplicado por 12.

Si atendemos al *número de parejas sexuales en los últimos tres años*, observamos que la mediana es de 2. En el trabajo de Benito ⁽¹⁶⁶⁾, la media es de 4. Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾ no analiza este dato pero sí el porcentaje de mujeres con más de 10 parejas sexuales (41,27 %) aunque no precisa período de tiempo. Con respecto a esta variable nosotros encontramos un porcentaje del 3,8 %, claramente inferior. McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ no estudia dicha variable en su serie. El estudio Afrodita ⁽¹⁰⁴⁾ dejó constancia también de que el porcentaje de mujeres que decían haber tenido de dos a cuatro parejas sexuales a lo

largo de la vida había pasado del 16,1 % en mujeres de 56 a 65 años al 44,9 % en el grupo de mujeres hasta 25 años, es decir, que aproximadamente la mitad de las mujeres jóvenes habían tenido entre 2 y 4 parejas sexuales en su vida. Este dato se encuentra en consonancia con nuestros hallazgos y con los publicados por Benito (aunque nosotros solo tuvimos en cuenta las parejas sexuales en los últimos tres años), sin embargo difiere bastante del observado y publicado por Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾.

El número de compañeros sexuales se considera el factor de riesgo más consistente para la adquisición de la infección por VPH ⁽³⁰⁾, cuanto mayor es el número mayor es la probabilidad de infectarse. En el Capítulo 5.4 se expone la evidencia científica que existe en la actualidad sobre la posible influencia del número de parejas sexuales en la mayor o menor regresión de las lesiones de alto grado. Nuestro trabajo no encuentra que dicha variable influya en la curación pero un trabajo publicado por Chan en 2003 ⁽¹⁸⁰⁾ sí encuentra una regresión mayor de lesiones de manera estadísticamente significativa en mujeres con menos de 5 parejas sexuales. En la cohorte estudiada por Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾ en la que un 41,27 % de las pacientes habían tenido más de 10 compañeros sexuales (cifra por encima de la media de la población española), se observa un porcentaje de regresión del 82,54 % a los 12 meses de seguimiento, cifra superior a la publicada por otros autores. Aunque este autor no estudia la regresión de lesiones en relación a esta variable, este dato podría apoyar el hallazgo de nuestro estudio en relación a que el número de parejas sexuales no tiene influencia sobre la regresión.

Al analizar el número de pacientes de nuestro estudio que presentaban *pareja estable* en el momento del diagnóstico, observamos que el porcentaje se elevaba al 66,3% de las mismas. No hemos establecido un tiempo mínimo de duración para definir “pareja estable”, solo hemos tenido en cuenta si la paciente considerada en ese momento

a su pareja actual como estable o no. Ninguno de los autores comentados estudia dicha variable en su serie.

La gran mayoría de nuestras pacientes, 102 de 105 (97,14 %), no referían historia previa de *enfermedades de transmisión sexual*; tan solo 2 pacientes (1,9 %) habían sido diagnosticadas de infección por *Neisseria Gonorrhoeae*. De una de las pacientes no disponemos de este dato. El resto de estudios publicados no recoge esta información. Este porcentaje obtenido es claramente inferior a la prevalencia publicada de infecciones de transmisión sexual en mujeres jóvenes ⁽¹⁸¹⁾ pero no es sorprendente ya que se trata de un dato que se obtiene mediante anamnesis y hay que recordar que la mayoría de estas infecciones son asintomáticas y por tanto, no conocidas por las pacientes.

5.2 Análisis de los datos obtenidos en visita basal

5.2.1 En relación a hallazgos citohistológicos

Al analizar los datos obtenidos en la visita basal observamos que en el conjunto de las 105 pacientes reclutadas en nuestro estudio existen dos grupos claramente diferenciados:

- Pacientes con HSIL citológico en las que no se evidencia lesión de alto grado histológica: 58 pacientes (55,23 %).
- Pacientes con lesión de alto grado histológica: 47 pacientes (44,76 %), de las cuales:
 - 1 paciente fue diagnosticada de CIN 1-2
 - 40 pacientes de CIN 2
 - 6 pacientes de CIN 2-3

Estudiando la citología previa de las 47 pacientes diagnosticadas de lesión de alto grado histológica, encontramos los siguientes resultados:

- Negativa en 2 pacientes (4,25 %)
- ASCUS en 6 pacientes (12,76 %)
- ASC-H en 2 pacientes (4,25 %)
- LSIL en 18 pacientes (38,29 %)
- HSIL en 18 pacientes (38,29 %)
- No valorable en 1 paciente (2,12 %)

De los datos anteriores podemos deducir que de las 76 pacientes con HSIL citológico en la visita basal (58 pacientes con HSIL citológico y sin evidencia de alteración histológica más 18 pacientes con lesión histológica de alto grado y HSIL

citológico previo), en tan solo 18 (23,68 %) encontramos una lesión de alto grado histológica tipo CIN 2 o CIN 2-3 siendo el porcentaje, por tanto, de discordancia citohistológica del 76,32 %, porcentaje alto ya descrito anteriormente.

Wright y col. ⁽¹⁸²⁾, en 2005, realizan un seguimiento de 532 adolescentes de edad igual o menor a 18 años con alteraciones citológicas de bajo y alto grado observando una discordancia citohistológica del 49,1 %.

Case y col. ⁽¹⁸³⁾ (2006) estudian la incidencia de CIN y los resultados tras tratamiento en una cohorte de 517 adolescentes entre 14 y 21 años con alteraciones citológicas. De ellas, el 49,9 % (258 pacientes) tenían HSIL citológico, encontrando en éstas, un porcentaje de discordancia citohistológica del 49,26 %.

Moore en 2007 ⁽¹⁷¹⁾ estudia los hallazgos histológicos, en una cohorte de mujeres menores de 21 años con alteraciones citológicas objetivando un porcentaje de discordancia citohistológica del 50 %.

Aunque, tal y como hemos expuesto, esta alta tasa de discordancia citohistológica en mujeres jóvenes ya estaba descrita, observamos que el porcentaje de discordancia encontrado en nuestro trabajo en la visita basal es superior a la encontrada por estos autores. Analizando la evolución de estas 58 pacientes con discordancia citohistológica, observamos que en la visita siguiente, la de los 3 meses, se evidencia CIN 3 exocervical en 2 pacientes y CIN 2+ endocervical en 4, lo que obliga a realizar conización. De igual forma en la visita de los 6 meses aparece una lesión CIN 2+ endocervical. Una explicación a este mayor porcentaje de discordancia bien pudiera ser que estas lesiones, al ser mayoritariamente endocervicales, estuvieran ya presentes en la visita basal y no hubieran sido diagnosticadas por el legrado endocervical, cuya sensibilidad oscila entre el 36 % y el 64 % ^{(184) (185) (186) (187)}.

Por otro lado, aquellas pacientes remitidas por HSIL citológico en las que el resultado final del estudio fue CIN 2+ endocervical o CIN 3 exocervical fueron excluidas del mismo, actitud que puede explicar el que sí haya otros autores que encuentran en su serie una mayor concordancia citohistológica al tener en cuenta lesiones histológicas que nosotros excluimos ⁽¹⁶⁵⁾. No obstante, conviene recordar tal y como está publicado en la literatura ⁽¹⁴⁾, que es más frecuente encontrar CIN 2 que CIN 3 ante un HSIL citológico en una mujer joven, siendo las lesiones CIN 3 más frecuentes en mujeres mayores.

La frecuencia de HSIL en citologías de adolescentes es similar a la encontrada en la edad adulta. Mount ⁽¹⁸⁸⁾ publica que el 0,7 % de las citologías de mujeres entre 15 y 19 años eran HSIL, comparadas con el 0,8 % de mujeres entre 20 y 29 años y con el 0,7 % de 30 a 39 años. Sin embargo la probabilidad de encontrar una lesión de alto grado histológica subyacente es menor y esto bien pudiera explicarse por la baja reproductibilidad del HSIL ⁽¹¹⁸⁾ que hace que en muchos casos sean tan solo “sobrediagnósticos” de un LSIL, quizás con más cambios celulares que los encontrados habitualmente ⁽¹⁶⁹⁾.

Paradójicamente, y a pesar de que muchas de las alteraciones citológicas de bajo grado en población adolescente regresan espontáneamente en 2 o 3 años ⁽¹⁸⁹⁾, la mayoría de las lesiones CIN 2 y CIN 3 en este grupo etario son detectadas tras el estudio de citologías de cribado con LSIL o ASCUS. Esta observación se debe probablemente al hecho de que las lesiones CIN 2 y CIN 3 a menudo tiene adyacentes lesiones CIN 1 y por alguna razón que se desconoce es más fácil “recoger” las células en la citología que se asocian con CIN 1 que con CIN 2 o CIN 3 ⁽¹⁶³⁾.

Tras lo expuesto podemos afirmar que nuestro estudio confirma el hecho, ya constatado en la literatura científica, de que la concordancia ante alteraciones

citológicas de alto grado es menor en mujeres jóvenes que en mujeres mayores. En nuestra cohorte observamos un porcentaje de discordancia aún mayor de lo publicado en la literatura. Estos datos se podrían explicar por el hecho de que excluimos del estudio a aquellas pacientes con HSIL citológico y CIN 3 exocervical o CIN 2+ endocervical. También, por la moderada sensibilidad del legrado endocervical que puede justificar que no se diagnosticaran, en la visita basal, lesiones de alto grado ya presentes y que, sin embargo, se evidenciaron posteriormente.

5.2.2 En relación a infección por VPH

En cuanto a la infección por virus VPH, observamos la siguiente distribución de pacientes en la visita basal:

- En el 73,5 % de las pacientes se confirma infección por VPH de alto riesgo. En la actualidad no hay dudas sobre el papel etiológico de la infección por VPH en todos los grados de CIN ⁽¹⁹⁰⁾ ⁽¹⁹¹⁾ y la relación de causalidad entre los serotipos de alto riesgo y el cáncer de cérvix, de tal forma que se puede afirmar que el 100 % de dicha patología oncológica es el resultado de una infección viral de transmisión sexual no resuelta ⁽⁹⁾. La infección por VPH se llega a objetivar en un porcentaje bastante considerable de las pacientes diagnosticadas de CIN. Chan ⁽¹⁸⁰⁾ al estudiar tasas de regresión histológica en 93 mujeres con CIN 2 y CIN 3 encuentra que el 84 % son VPH positivas, la mayoría con serotipos de alto riesgo. En un estudio sobre la distribución de los distintos serotipos de VPH en lesiones cervicales de alto grado, Hariri y col. ⁽¹⁹²⁾ encuentran que el 97,3 % son VPH positivas; queda aún por aclarar la naturaleza e historia natural de las neoplasias intraepiteliales de alto grado en los que la

determinación de VPH es negativa. A este respecto, los datos obtenidos tras el seguimiento de estas pacientes en nuestro trabajo, se comentan a continuación.

- El 8,5 % de las mismas (9 pacientes) son VPH-AR negativas, de las cuales:

- 5 pacientes (4,7 % del total de pacientes) eran positivas para *VPH de bajo riesgo*. De éstas, una se perdió tras dicha visita y las otras 4 dieron positivo para VPH-AR en la visita de los 3 meses. Los virus VPH de bajo riesgo, aunque son responsables de la mayoría de las verrugas genitales y están implicados en algunas de las neoplasias intraepiteliales, generalmente de bajo grado, no tienen capacidad oncogénica ⁽¹⁹³⁾. En ocasiones se detectan, como serotipos únicos, en neoplasias intraepiteliales de alto grado. No encontramos en la bibliografía trabajos que estudien la historia natural de lesiones de alto grado en las que solo se identifiquen serotipos de bajo riesgo, pero dado que estos serotipos no parecen responsables del cáncer de cuello ⁽¹⁹⁴⁾, parece lógico deducir que estas CIN no tiene capacidad de progresión y su historia natural está abocada a la persistencia o a la regresión.

- 4 pacientes eran *VPH negativas*. Estas 4 pacientes (3,8 % del total de pacientes) se incluyeron por HSIL citológico sin alteración histológica, no positivizaron el virus en ningún momento de los 24 meses de seguimiento y en ninguna, tras la visita basal, hubo evidencia de lesión de alto grado ni cito ni histológica, considerándose curadas (100 % de regresión). Chan ⁽¹⁸⁰⁾ estudia las tasas de regresión espontánea de lesiones de alto grado en 93 mujeres y encuentra que el 16 % son VPH negativas y en éstas observa una regresión espontánea de las lesiones del 80 %. Swangvaree ⁽¹⁹⁵⁾ estudia la frecuencia y la distribución de serotipos en pacientes con lesión de alto grado cervical en Tailandia y encuentra un 9,86 % de VPH negativas.

Como decíamos anteriormente, no está clara aún la naturaleza de las lesiones de alto grado VPH negativas; por un lado, podría pensarse que son lesiones con características histológicas muy parecidas a las producidas por la infección VPH, “sobrediagnósticos” de lesiones benignas y por otro cabe preguntarse si son verdaderas lesiones de alto grado con determinación viral negativa, bien sea por falso negativo del test utilizado, por tratarse de lesiones pequeñas o por lesión en canal endocervical ⁽¹⁹⁶⁾. En nuestro estudio todo parece indicar que los 4 casos fueron falsos positivos citológicos ya que en ninguno se objetivó lesión histológica ni presencia de ADN viral a lo largo del seguimiento. La especificidad de la citología, tal y como comentamos en el Capítulo 1.4.6 es muy variable oscilando entre el 14 y el 100 % en los distintos trabajos publicados ⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾.

- Encontramos un porcentaje nada despreciable, 18 %, (19 pacientes) de VPH no valorable lo que puede distorsionar los datos finales. Analizando la determinación de VPH de estas pacientes en la visita 2 o de 3 meses encontramos que:

- En 11 pacientes se confirma infección por VPH-AR y en 7 de éstas por serotipo 16. Aunque no tenemos la certeza, es muy probable que estas 11 pacientes ya estuvieran infectadas al inicio del seguimiento lo que aumentaría el porcentaje de mujeres con alteración citológica y/o lesión histológica de alto grado en las que encontramos infección por VPH-AR (pasaría así de 73,3 % a 83,8 %).

- 4 de estas pacientes con determinación de VPH no valorable en visita basal son VPH negativas en visita de los 3 meses y aunque tuvieron alguna infección incidente a lo largo del seguimiento la aclararon con facilidad, 3 de ellas llegaron a 24 meses de seguimiento sin evidencia de patología y se consideraron

curadas y la otra solo había realizado 9 meses de seguimiento en el momento del análisis de los datos.

- Con respecto a las otras 4 pacientes con determinación de VPH no valorable en visita basal, en 3 de ellas en la visita de los 3 meses la determinación seguía siendo no valorable y la otra se perdió tras la visita inicial.

Por lo expuesto anteriormente podemos concluir que aunque el porcentaje de determinaciones no valorables de VPH en visita basal es considerable, los hallazgos en la visita de seguimiento posterior, la de los 3 meses, en la que sí obtenemos un resultado valorable en el 79 % de estas pacientes (15), puede orientarnos, aunque sin certeza, del estado de la paciente en relación a la infección por VPH al inicio del seguimiento.

Del total de pacientes, el 35,2 % de las pacientes tenían infección por un serotipo único mientras que el 37,9 % presentaban infección múltiple. Si solo tenemos en cuenta las pacientes con infección por VPH-AR confirmada en visita basal (excluyendo resultados no valorables y negativos) observamos que el 48 % eran portadoras de un serotipo único y el 52 % presentaban infección múltiple. La infección por múltiples serotipos no es anecdótica sobre todo en el grupo etario que nos ocupa ya que las mujeres jóvenes habitualmente tienen más parejas sexuales que las mujeres mayores por lo que es más probable que soporten una mayor incidencia de infección por distintos serotipos. Swangvaree⁽¹⁹⁵⁾, en un trabajo ya mencionado anteriormente, observa un 48,7 % de infecciones múltiples en mujeres con lesión de alto grado en una cohorte tailandesa.

Con los conocimientos actuales no tenemos la suficiente evidencia como para afirmar que los distintos serotipos, en los casos de coinfecciones, potencien el riesgo de desarrollar una lesión cervical más allá del riesgo individual de cada serotipo. Más bien

al contrario ya que el análisis de los estudios publicados al respecto arrojan conclusiones contradictorias.

Chaturvedi y col. ⁽¹⁹⁷⁾ estudian los patrones de coinfección de 25 serotipos distintos de VPH y el riesgo de enfermedad cervical de estas infecciones múltiples. Para ello analizan a 5871 mujeres sexualmente activas durante la visita de inclusión antes de la vacunación en Costa Rica. De las 2478 mujeres VPH positivas encuentran que un 43,2 % estaban infectadas con múltiples serotipos y observan que la coinfección por múltiples serotipos se asocia con un aumento significativo del riesgo de CIN 2+ (OR = 2,2; IC del 95% = 1,1-4,6). Sin embargo, el riesgo de enfermedad fue similar a la suma del riesgo estimado para cada tipo individualmente sin poder demostrar la existencia de interacciones sinérgicas.

Trottier y col. ⁽¹⁹⁸⁾ estudian la asociación entre infecciones por múltiples tipos de VPH y lesiones cervicales en un grupo de 2462 mujeres brasileñas participantes en un grupo de estudio sobre la historia natural del VPH y el cáncer cervical y encuentran que el riesgo de HSIL aumenta notablemente al aumentar el número de serotipos. Para un solo serotipo encuentran un OR de 41,5 (IC del 95% = 5,3-323,2). Para dos o tres tipos de VPH un OR 91,7 (IC del 95% = 11,6-728,1) y para 4 a 6 tipos de VPH un OR de 424,0 (IC del 95% = 31,8-5651,8). Estos autores concluyen que las infecciones con múltiples tipos de VPH parecen actuar sinérgicamente en la carcinogénesis cervical.

Salazar y col. ⁽¹⁹⁹⁾ publican los resultados tras el análisis de la asociación entre lesiones cervicales de alto riesgo y los patrones de infección por VPH y para ello analizan a 798 pacientes encontrando que en el 38,2 % de las mismas existía una infección múltiple. Estos autores observan un aumento de la frecuencia de lesiones de alto grado cervicales en las pacientes con infección por un solo serotipo. El efecto aditivo o sinérgico para dichas lesiones en pacientes con coinfecciones no solo no se

demonstró sino que por el contrario se observó que en estas pacientes la frecuencia de lesiones de alto grado era menor aunque esta reducción no fue estadísticamente significativa. Concluyen que esta reducción se podría explicar por una respuesta inmunológica más eficaz al ser provocada por múltiples serotipos.

A la luz de estos datos podemos concluir que, aunque sí se ha demostrado la frecuente existencia de infecciones múltiples, el papel que dichas infecciones tienen en la carcinogénesis cervical no se conoce en la actualidad. Igualmente es desconocida la implicación que pudieran tener las coinfecciones en la progresión/regresión de las lesiones de alto grado o en las tasas de aclaramiento viral no existiendo evidencia de que las infecciones por más de un serotipo contribuyan a la progresión de dichas lesiones ni enlentescan dicho aclaramiento. Como comentamos en el Capítulo 5.4 nuestro estudio no encuentra que la infección múltiple condicione una mayor o menor regresión.

El 34,28 % de nuestras pacientes (36) estaban infectadas por serotipos 16-18 y tan solo una presentaba coinfección por ambos serotipos. Moscicki ⁽²⁰⁰⁾ estudia tasas de aclaramiento de lesión de alto grado en 95 mujeres entre 13 y 24 años e informa de un 44,21 % de infección por virus 16-18. Hariri ⁽¹⁹²⁾ encuentra que el 50,1 % de las 8469 mujeres de su serie con CIN 2 eran VPH 16-18 positivas. Swangvaree ⁽¹⁹⁵⁾, en el mismo trabajo comentado anteriormente, observa un 64,8 % de infección por virus 16-18. El bajo porcentaje que encontramos nosotros de infección por virus 16-18 puede deberse al alto porcentaje de determinaciones no valorables que tenemos; llama la atención, sobre todo, el bajo porcentaje de pacientes infectadas por VPH 18, tan solo 5 (4,7 %). Tal y como se ha comentado anteriormente encontramos que en la visita basal hay un 18 % de determinaciones de VPH no valorables; de éstas, el 57,8 % (11 pacientes) son positivas para VPH-AR en visita de los tres meses encontrando serotipos 16 y/o 18 en el 72,7 %

de los casos. Estos hallazgos nos hacen pensar que el porcentaje de infección por VPH 16-18 en visita basal es en realidad mucho mayor que el obtenido si nos atenemos solo a los datos disponibles en dicha visita.

Aun así, el serotipo más frecuente encontrado en la visita basal fue el 16, que infectaba a un 30,4 % de las pacientes. Tal y como está publicado, el VPH 16 es el serotipo más ampliamente difundido a nivel mundial e incrementa su presencia en el cuello a medida que aumenta la severidad de la lesión; mujeres con citología normal tienen una relativa baja proporción de VPH 16 mientras que aquellas con cáncer cervical tienen las más altas tasas de infección por dicho serotipo ⁽²⁰¹⁾. Se diagnostica infección por VPH 16 en aproximadamente 60 % de los cánceres cervicales y en el 50 % de las lesiones de alto grado ⁽²⁰²⁾.

El 39,04 % de nuestras pacientes presentaba infección por serotipos no 16-18, de los que cabe destacar VPH 31 (21 %) y VPH 58 (11,4 %). Encontramos por tanto que los serotipos más prevalentes son 16 y 31, serotipos emparentados filogenéticamente. En 2004, Castle y col. ⁽²⁰³⁾ publicaron un estudio realizado en Costa Rica en el que observaron que en las mujeres de edad menor a 25 años predominaba la infección por ciertos serotipos y que eran éstos, los alpha derivados (16 y serotipos asociados como 31 o 33), los más frecuentemente encontrados en una proporción de 2-3 veces superior a la encontrada en mujeres mayores de 35 años. Nuestros datos están en concordancia con estos hallazgos.

Aromserre ⁽²⁰⁴⁾ estudia una serie de pacientes con lesiones de alto grado y carcinomas y encuentra que los tres serotipos más frecuentes son 16, 18 y 58. El serotipo 58 es responsable del 2 % de los cánceres cervicales a nivel mundial ⁽²⁰²⁾, en nuestro trabajo el tercer serotipo más prevalente. Estos hallazgos son interesantes desde

el punto de vista epidemiológico y pueden justificar la incorporación de la vacuna nonavalente.

5.2.3 En relación a otras ETS

Como comentamos en el Capítulo 1.2.3.5 la existencia de otras infecciones cervicales de transmisión sexual se considera un cofactor de persistencia y progresión. La prevalencia de estas infecciones en mujeres jóvenes es importante, y empiezan a ser adquiridas muy pronto después del inicio de la actividad sexual. Con el objetivo de estudiar su prevalencia en nuestra cohorte de pacientes realizamos toma de muestras para cultivo endocervical en visita basal. De las 103 pacientes cribadas para despistaje de ETS, el 90,23 % fueron negativas y diagnosticamos infección en 10 casos (9,77 %); la más frecuente, *Chlamydia Trachomatis*, observada en 6 de las pacientes cribadas (5,82 %), dato acorde con lo publicado en la literatura ⁽¹⁸¹⁾ ⁽²⁰⁵⁾. Encontramos tres pacientes con infección por *Ureaplasma* (2,91 %), una con infección por *Gonococo* (0,97 %) y otra con infección por *Mycoplasma* (0,97 %), esta paciente estaba infectada también por *Ureaplasma*.

Encontramos, por tanto, en nuestra serie, que la infección por *Chlamydia Trachomatis* es la más frecuente de las infecciones endocervicales de transmisión sexual. Este microorganismo intracelular es la bacteria de transmisión sexual más frecuente en el mundo, estimándose alrededor de 90 millones de casos nuevos cada año ⁽²⁰⁶⁾. Solo en Estados Unidos se presentan 4 millones de casos anualmente, con un coste de 2.400 millones de dólares. La infección por *Chlamydia Trachomatis* constituye la

infección de transmisión sexual más cara después de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ⁽²⁰⁷⁾.

En 2009 se publica un trabajo ⁽¹⁸¹⁾ que estudia la prevalencia de cinco infecciones de transmisión sexual (Chlamydias, Gonococo, Herpes virus tipo 2, Tricomonas y VPH) en 838 mujeres norteamericanas de entre 14 y 19 años encontrando que el 37,7 % de las adolescentes sexualmente activas era portadoras de al menos una de ellas. La infección más prevalente fue VPH (18,3 %) seguido de infección por Chlamydias (3,9 %).

Woodhall y col. ⁽²⁰⁵⁾ analizan los datos obtenidos tras aplicar un protocolo de cribado de infección por Chlamydias en mujeres y hombres de 16 a 24 años en Gran Bretaña y observan una prevalencia en mujeres del 3,1 % y del 2,3 % en hombres.

En un estudio de prevalencia de infección por Chlamydia en la Región Metropolitana en Chile se observó que ésta era del 7,3 % en mujeres adolescentes y del 8,3 % en mujeres de 21 a 26 años. La alta prevalencia de Chlamydias encontrada en este trabajo entre mujeres adolescentes podría ser debida a que las mujeres que se incluyeron consultaron en búsqueda de contracepción, por lo que pudieran corresponder a un grupo particular de adolescentes de la población chilena ⁽²⁰⁸⁾.

En el Capítulo 4.4.1.8 analizamos cómo influye en la curación citohistológica de nuestras pacientes el diagnóstico en visita 1 de otras ETS diferentes a infección por VPH, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre pacientes portadoras y no portadoras, bien es verdad que tras el diagnóstico la paciente fue tratada y, por tanto, la infección eliminada.

5.3 Análisis del porcentaje de regresión

El objetivo principal del presente trabajo de investigación es analizar la regresión espontánea, de CIN 2 y CIN 2-3 en mujeres menores de 25 años. Estudiamos dicha regresión a 180 días (6 meses), 365 días (12 meses) y 730 días (24 meses). El resultado obtenido se muestra en el Capítulo 4.4.

Observamos, además, que el 50 % de las pacientes que se curan lo hacen a los 189 días de seguimiento, aproximadamente a los 6 meses del diagnóstico.

Como se ha comentado anteriormente tan solo hemos encontrado cuatro trabajos con objetivo principal similar aunque sí existen otros estudios que analizan la regresión espontánea de lesiones de alto grado cervicales en grupos etarios diferentes a los de nuestra serie.

Los resultados obtenidos por los distintos autores que analizan regresión en mujeres menores de 25 años son los siguientes:

- Agramunt ⁽¹⁶⁵⁾ encuentra un 82,54 % de regresión de lesiones de alto grado en mujeres menores de 25 años, a los 12 meses de seguimiento.
- Benito ⁽¹⁶⁶⁾ estudia, en un trabajo retrospectivo, la evolución de las lesiones de alto grado cervicales en mujeres menores de 25 años durante el período de 1998-2009 encontrando un 34 % de mujeres que tuvieron que ser sometidas a tratamiento escisional y un 66 % que se beneficiaron de un manejo conservador sin tratamiento; de éstas el 53 % habían sido dadas de alta, un 28 % se habían perdido durante el seguimiento y un 19 % continuaban con el mismo.
- McAllum ⁽¹⁶⁷⁾ analiza los resultados tras aplicar un protocolo de observación sin tratamiento en 157 mujeres menores de 25 años diagnosticadas de CIN 2 y encuentra un 62 % de regresión, con una media de seguimiento de 8 meses.

- Loopik ⁽¹⁶⁸⁾ en un trabajo publicado en 2016 estudia la regresión de CIN 2 en 211 mujeres menores de 25 años y encuentra un 71,1 % de curación con una media de 15,1 meses de seguimiento.

En cuanto a los trabajos publicados que analizan la tasa de regresión espontánea de lesiones de alto grado cervicales en grupos etarios diferentes, encontramos los siguientes resultados:

- Bleecker ⁽¹⁷⁵⁾ estudia la tasa de regresión espontánea de CIN 2 en una serie de 29 mujeres menores de 30 años, encontrando que el 52,4 % regresaban a los 6 meses de seguimiento.

- Munro ⁽¹⁷⁷⁾ publica los resultados tras manejo conservador de CIN 2 en 924 mujeres entre 18 y 24 años encontrando una regresión del 59,5 % a los 24 meses de seguimiento.

- Castle ⁽¹⁷⁰⁾ encuentra un 40 % de regresión de CIN 2 en una población de mujeres de entre 18 y 62 años con una media de edad de 24,8 años.

- Discacciati ⁽¹⁷⁶⁾ estudia la tasa de regresión espontánea de CIN 2 tras citología LSIL en 50 mujeres de entre 17 y 47 años (media 26,5 años) encontrando que el 74 % regresan a los 12 meses y un 84 % de éstas que regresan lo hacen en los primeros 6 meses de seguimiento.

- Chan ⁽¹⁸⁰⁾ estudia la tasa de regresión, a 24 meses, de lesiones CIN 2 y CIN 3 en 93 mujeres de edades comprendidas entre los 19 y los 55 años encontrando que el 52 % de las lesiones regresan (58 % en CIN 2 y 47 % en CIN 3).

- Fuchs ⁽²⁰⁹⁾ estudia regresión de CIN 2 en 36 mujeres menores de 21 años encontrando que con una media de seguimiento de 378 días el 38,8 % de las mujeres tenían biopsia con resultado negativo y el 52,7 % con lesión de bajo grado (91,5 %

regresión según nuestros criterios). Dicho autor encuentra, además, que una edad menor a 16 años está asociada a un menor tiempo hasta la regresión.

- Moore ⁽¹⁷¹⁾ en un trabajo publicado en 2007, y ya comentado anteriormente, estudia los hallazgos histológicos, el tratamiento y los resultados del mismo en una cohorte de mujeres menores de 21 años con displasia cervical. De las 55 pacientes con CIN 2 que optaron por manejo conservador en lugar de tratamiento escisional solo dispone de datos de 23 y en éstas encuentra una tasa de regresión del 65 % con una media de seguimiento de 18 meses.

- Moscicki ⁽²⁰⁰⁾ estudia regresión de CIN 2 en 95 mujeres de 13 a 24 años (media de 20,4 años) encontrando 38 % de regresión a 12 meses, 63 % a 24 meses y 68 % a 36 meses.

Observamos que aunque existe gran variedad de trabajos que estudian la tasa de regresión espontánea de lesiones de alto grado cervicales (generalmente CIN 2 y CIN 2-3 y muy pocos CIN 3), no encontramos unanimidad ni en tiempo de seguimiento ni en las características epidemiológicas de las pacientes estudiadas, atendiendo sobre todo a la edad, por lo cual es difícil comparar unos estudios con otros. No obstante vemos que los resultados obtenidos en nuestro trabajo, en cuanto a regresión de lesiones, se encuentran en rango con lo publicado en la literatura.

Un importante aspecto a destacar a la hora de plantearnos el manejo conservador de estas lesiones es que ni nosotros ni ningún estudio publicado encuentra enfermedad invasiva durante el seguimiento. Este hallazgo avala la ya disponible evidencia científica sobre la baja incidencia de cáncer de cérvix en mujeres jóvenes ^{(164) (167) (210)} ^{(211) (212)} y ofrece garantías a la hora de la toma de decisiones ya que, al recomendar un

manejo conservador sin tratamiento tras el diagnóstico de CIN 2 o CIN 2-3, la seguridad de la paciente es primordial.

Es en esta evidencia científica en la que se basan la últimas guías para la prevención del cáncer de cuello de útero en España, publicadas en 2014 ⁽¹³⁴⁾, para recomendar el inicio del cribado a los 25 años. En la actualidad no hay una evidencia clara que sugiera que el cribado de pacientes menores de 25 años prevenga el cáncer de cuello ^{(213) (214) (215)}. Por otro lado, las anormalidades citológicas tanto de bajo como de alto grado son frecuentes en este grupo etario ya que estas mujeres soportan una alta prevalencia de infección por VPH ⁽²¹⁶⁾. A pesar de ello, la posibilidad de encontrar lesiones histológicas subyacentes de alto grado es menor que en la población adulta. Según los datos publicados podemos ver que si en la población adulta la posibilidad de encontrar una lesión de alto grado ante una alteración citológica LSIL es del 12-16 % ⁽¹⁶⁰⁾, en la población adolescente este porcentaje es del 7 % ⁽¹⁶³⁾. Además, muchas de estas lesiones de alto grado diagnosticadas, como hemos podido comprobar, van a regresar espontáneamente. Estas evidencias unidas al reto que supone para el colposcopista realizar una exploración a una paciente en el rango de edad que nos ocupa debido a la frecuente existencia de la llamada “metaplasia escamosa atípica” (hallazgo colposcópico que tiene características similares al del CIN y que obliga a biopsiarlo por la sospecha de CIN e incluso de enfermedad invasiva ⁽¹⁶⁹⁾), avalan aún más no solo la recomendación de no iniciar el cribado citológico hasta los 25 años, sino también el control citológico seriado, sin examen colposcópico, ante alteraciones citológicas de bajo grado en dichas pacientes.

Otro punto importante a tener en cuenta es que en población adolescente de alto riesgo, las tasas de lesiones de alto grado encontradas tras el estudio de alteraciones citológicas de bajo grado pueden ser mayores. En un trabajo publicado en 2006, y ya

comentado anteriormente, Case ⁽¹⁸³⁾ encontró en la cohorte de adolescentes estudiada una alta tasa de lesiones de alto grado tras el estudio de alteraciones citológicas ASCUS y LSIL (35 % y 36 % respectivamente). El mismo autor se sorprende de los resultados obtenidos al analizar su serie ya que difieren de la mayoría de los trabajos publicados y justifica los mismos en las características epidemiológicas, sobre todo relacionadas con los hábitos sexuales, de sus pacientes que él mismo califica como de adolescentes de alto riesgo.

A la vista de los datos encontrados en nuestro estudio y, sin olvidar los ya ofrecidos por la bibliografía existente al respecto, podemos afirmar que el manejo conservador de lesiones cervicales de alto grado en mujeres jóvenes es una excelente alternativa al tratamiento escisional. Como vemos, el porcentaje de pacientes que evitan dicho tratamiento quirúrgico, según nuestros datos, es significativo (76,11 % [IC 95 %: 63,69-86,78 %] a los 24 meses) eludiendo, por tanto, los riesgos para su futuro reproductivo asociados al mismo. Así mismo, en las pacientes que tienen que someterse a dicho tratamiento escisional, bien por encontrar un CIN 2+ endocervical o un CIN 3 exocervical, no observamos que el hecho de posponerlo tenga ningún efecto deletéreo sobre su salud ya que no encontramos, ni nosotros ni ninguno de los autores consultados, enfermedad invasiva durante el seguimiento.

Estos prometedores resultados dejan, a nuestro modo de ver, varias cuestiones a resolver en el futuro, tales como el seguimiento sin tratamiento de lesiones CIN 2+ endocervicales o de CIN 3 exocervical en mujeres jóvenes, así como el manejo conservador de estas lesiones de alto grado en mujeres de más edad. Aunque ya hay trabajos publicados al respecto, creemos que se necesitan más estudios que intenten establecer hasta qué edad la observación sin tratamiento pudiera ser una opción sin

riesgos para la paciente y qué características deben cumplir tanto las pacientes como las lesiones para ser susceptible de dicho manejo conservador.

5.4 Regresión de CIN 2 y CIN 2-3 y su relación con los distintos factores de riesgo estudiados

Tal y como refleja la curva de supervivencia obtenida en nuestra serie (Figura 23), la mediana del tiempo de curación es de 189 días, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con HSIL citológico y ausencia de lesión histológica de alto grado al inicio (casos de discordancia citohistológica, pacientes del grupo 1) y pacientes con lesión histológica de alto grado en visita basal (grupo 2), aunque la curva sí muestra una tendencia a favor de la curación en el grupo con histología negativa (Figura 24).

De todos los trabajos publicados tan solo en el de Moscicki ⁽²⁰⁰⁾ se estudia por separado el comportamiento de alteraciones de alto grado citológicas y el de lesiones de alto grado histológicas y este autor tampoco encuentra diferencias en la regresión de CIN 2 entre las dos cohortes de pacientes. Este hallazgo a primera vista, pudiera resultar sorprendente ya que parece lógico pensar que es más fácil “aclarar” un HSIL citológico sin una lesión histológica de alto grado subyacente (bien pudiera ser un falso positivo citológico) que “aclarar” una lesión confirmada histológicamente, pero dada la alta tasa de regresión de estas lesiones en el grupo etario objeto del estudio, es más fácil poder entender que no existan diferencias ni en el tiempo de aclaramiento ni en el porcentaje de alteraciones/lesiones que se “curan”.

Un aspecto importante al intentar analizar la regresión de las lesiones de alto grado es la búsqueda de factores de riesgo que provoquen una mayor o menor regresión. Entre los estudiados en nuestra serie tan solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la paridad y la existencia o no de infección por

serotipo 16, de tal forma que las mujeres nulíparas y las que no están infectadas por VPH 16 en visita basal tiene “más riesgo” de curarse.

Son varios los estudios publicados que intentan encontrar un factor de riesgo, una variable, que condicione una mayor o menor regresión. El objetivo es identificar pacientes que, bien por sus características epidemiológicas o por las características de su lesión, pudieran beneficiarse, a priori, de un seguimiento sin tratamiento ante lesiones de alto grado. Del mismo modo se trata de identificar aquellas pacientes en las que las posibilidades de éxito del manejo conservador fueran escasas y, por lo tanto, pudieran beneficiarse de un tratamiento escisional precoz.

Al analizar estos trabajos e intentar compararlos con el nuestro, nos encontramos con que no todos estudian todas las variables o factores de riesgo que, a nuestro juicio, pueden facilitar o comprometer la regresión y que, por tanto, hemos analizado en nuestra serie de forma detenida.

Munro⁽¹⁷⁷⁾ estudia la tasa de regresión de CIN 2 en una cohorte de mujeres entre 18 y 24 años y analiza tan solo la variable **edad** sin encontrar diferencias en la regresión atendiendo a dicha característica epidemiológica. Los mismos hallazgos observa Discacciati⁽¹⁷⁶⁾ en el estudio mencionado anteriormente. Nosotros hemos dividido a nuestra población en mujeres menores de 22 años y mujeres mayores o edad igual a 22 años, ya que 22 años es la edad mediana, y tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos en relación a la regresión de las lesiones, aunque sí observamos una tendencia a que las mujeres menores de 22 años tienen “más riesgo” de aclarar la lesión (HR= 1,41 [IC 95%: 0,85 a 1,89] p = 0,179).

Discacciati⁽¹⁷⁶⁾ tampoco encuentra que la **edad de inicio de la actividad sexual o el intervalo de tiempo transcurrido desde dicho inicio y el hallazgo histológico**

condicionen una mayor o menor regresión. Moscicki ⁽¹⁸⁹⁾, en un estudio con un objetivo diferente (estudiar regresión de alteraciones de bajo grado en mujeres jóvenes) tampoco encuentra asociación entre regresión y factores asociados a la actividad sexual. Tal y como se ha comentado en el Capítulo 1.2.3.3, la actividad sexual del individuo se relaciona más con la posibilidad de adquirir la infección por VPH que con la persistencia de la misma y la progresión de las lesiones.

Para analizar la edad de inicio de actividad sexual nosotros hemos dividido a nuestras pacientes según dicha edad fuera mayor o menor a 15 años y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la regresión aunque sí observamos una tendencia a que mujeres que tuvieron su primer coito después de los 15 años tienen “más riesgo” de aclarar la lesión (HR= 1,25 [IC 95%: 0,71 a 2,22] p = 0,444), tendencia que, al no ser estadísticamente significativa, bien puede estar explicada por el azar.

Otro aspecto importante dentro de la esfera sexual es el **número de parejas sexuales** y su posible influencia en la regresión de las lesiones. Encontramos un trabajo publicado por Chan ⁽¹⁸⁰⁾ en 2003 en el que dicho autor, al analizar su serie, sí encuentra regresión mayor de lesiones de manera estadísticamente significativa en mujeres con menos de 5 parejas sexuales (61 % versus 27 %). Al estudiar este dato, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas y la razón pudiera estar en que la edad de nuestras pacientes es claramente inferior (edad media de 22,09 años frente a 29 años de la serie de Chan) lo que puede condicionar un menor número de parejas sexuales. Además, nosotros solo tuvimos en cuenta el número de parejas sexuales en los últimos tres años antes del diagnóstico. Paradójicamente, observamos que existe una tendencia en nuestra muestra a que las mujeres con tres o más parejas sexuales tienen

“más riesgo” de aclarar la lesión que las mujeres con menos de tres, tendencia que en todo caso no es estadísticamente significativa (HR= 1,27 [IC 95%: 0,75 a 2,15] p = 0,371). Este autor tampoco encuentra diferencias en la regresión atendiendo a variables como la edad, paridad, tabaco, ACO o edad de primer coito.

En cuanto a la **toma de ACO**, Moscicki⁽²⁰⁰⁾, en un trabajo distinto al comentado anteriormente en el que sí analiza regresión de lesiones de alto grado en mujeres jóvenes, sí encuentra, al contrario que nosotros, que el hecho de ser usuaria o ex-usuaria de ACO condicione una menor tasa de regresión en sus pacientes. El porcentaje de pacientes que cumplen esta premisa es del 68,4 % en el trabajo de Moscicki; en el nuestro es del 56,1 %. Considerando que la toma a largo plazo de ACO es un cofactor de persistencia y progresión, tal y como afirma un metaanálisis⁽⁴⁸⁾ publicado en 2002 al que ya nos referimos en el Capítulo 1.2.3.5, la explicación a nuestros resultados pudiera estar en que la media del tiempo de uso de ACO de nuestras pacientes es de 26,27 meses, quizás no lo suficientemente alta como para incidir negativamente en la posibilidad de regresión. Otra explicación pudiera ser que, como sugieren otros autores⁽⁴⁹⁾, la toma de ACO no sea un verdadero cofactor de progresión, afirmación más en línea con los resultados de nuestro trabajo que con el de Moscicki.

En este trabajo, además, el autor publica que la **coinfección con Neisseria Gonorrhoeae** se asocia con una mayor regresión. Nosotros no observamos que el diagnóstico de otras ETS en visita 1 (distintas a infección por VPH) afecte a la regresión, bien es cierto que tan solo en el 9,77 % de nuestras pacientes el resultado fue positivo y tan solo una presentaba infección por Neisseria Gonorrhoeae. A pesar de que no vemos diferencias estadísticamente significativas en relación a esta variable sí observamos una tendencia a que las mujeres sin otras ETS en visita 1 tienen “más

riesgo” de aclarar la lesión (HR= 1,63 [IC 95%: 0,66 a 4,09] p= 0,291). Si tomamos en consideración que dicha infección concomitante es tratada tras su diagnóstico, en los inicios del seguimiento, esa tendencia bien puede estar explicada por el azar o por los condicionantes del estilo de vida de la paciente. No hemos encontrado otros estudios que analicen la regresión o la progresión en relación al hallazgo de otras infecciones como *Neisseria Gonorrhoeae* o *Clamidia Trachomatis*.

Loopik ⁽¹⁶⁸⁾ en el trabajo comentado anteriormente observa que el **hábito tabáquico** condiciona una menor regresión de los lesiones. Las pacientes fumadoras tenían 2.40 veces más riesgo de progresar que las no fumadoras (HR: 2,40 [1,29-4,46]; p 0,006). Nosotros no hemos analizado el riesgo de progresión al estudiar cómo influyen las distintas variables sino el riesgo de regresión, de aclaramiento o de curación y aunque no encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación a esta variable, sí observamos una tendencia a que las mujeres no fumadoras tiene “más riesgo” de aclarar la lesión (HR= 1,38 [IC 95%: 0,78 a 2,44] p = 0,27).

A continuación analizaremos las variables para las que nosotros sí observamos diferencias significativas (paridad y presencia de VPH 16 en visita 1):

- En cuanto a la **paridad**, en el análisis inicial dividimos a nuestra población en nulíparas y no nulíparas. Según estos grupos observamos que en el primer caso la mediana de tiempo hasta la curación es a los 150 días y en el segundo a los 396. Las mujeres nulíparas tiene un riesgo de curación 2 veces mayor al de las no nulíparas. Este dato es estadísticamente significativo y confirma lo ya comentado en el Capítulo 1.2.3.5 en relación a que la paridad es un cofactor de persistencia y progresión ⁽⁴⁷⁾. Parazzini y col. ⁽²¹⁷⁾ estudian factores de riesgo para el desarrollo de un cáncer cervical en mujeres jóvenes y concluyen que dicho riesgo es mayor en mujeres no nulíparas y

que este riesgo aumenta a medida que aumenta el número de embarazos (OR: 8,1 para tres o más embarazos). Sin embargo hay autores como Chan ⁽¹⁸⁰⁾ que no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre nulíparas y no nulíparas cuando estudia regresión de lesiones CIN 2 y CIN 3.

- Igualmente confirmamos que el serotipo es un cofactor de persistencia y progresión ya que comprobamos que las pacientes **infectadas por VPH 16** al inicio presentan una mediana de tiempo hasta la curación más prolongada, de manera significativa, que las infectadas por otros serotipos (378 versus 129 días). Observamos que las pacientes que no están infectadas por el serotipo 16 tienen un riesgo 2 veces mayor de aclarar la lesión con respecto a las portadoras del serotipo 16 y este dato es estadísticamente significativo. Moscicki ⁽²⁰⁰⁾ también encuentra que la presencia de HPV 16-18 se asocia con una menor tasa de regresión. Nosotros no hemos podido confirmar que el serotipo 18 sea un cofactor de persistencia y progresión ya que tan solo el 4,7 % de las pacientes de nuestra serie (5 pacientes) presentaban infección por VPH 18 en visita basal. Como hemos comentado anteriormente, la razón de la baja prevalencia de dicho virus entre nuestras pacientes puede estar en el alto porcentaje de determinaciones no valorables obtenidas. Castle ⁽¹⁷⁰⁾ en el trabajo ya comentado en el que estudia tasa de regresión espontánea de lesiones CIN 2 también observa que las mujeres portadoras de VPH 16 tenían menos riesgo de regresar que aquellas portadoras de otros serotipos de alto riesgo.

Hemos estudiado también si la presencia de serotipos 31 y 58 en visita 1 (ya que son los serotipos más prevalentes encontrados tras el 16) condicionan una mayor o menor regresión y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre

mujeres portadoras o no de dichos serotipos. No hemos encontrado trabajos que analicen cómo influyen en la curación estos serotipos.

Así mismo hemos dividido a las mujeres portadoras de serotipo 16 entre aquellas en las que solo se identificaba dicho serotipo y aquellas en las que VPH 16 aparecía en coinfección con otros serotipos de alto riesgo y no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en relación a una mayor o menor regresión.

Tampoco vemos diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes con infección por un único serotipo de alto riesgo en visita 1 y mujeres con infección múltiple; no encontramos que esta circunstancia afecte a la curación.

Los distintos trabajos publicados que hemos analizado no estudian ninguna de estas últimas circunstancias.

Tras exponer nuestros hallazgos podemos confirmar, en consonancia con la evidencia científica publicada, que la nuliparidad y la ausencia de serotipo 16 de VPH condicionan una mayor regresión o curación de las lesiones. Para el resto de algunas de las características epidemiológicas que otros autores han relacionado con una mayor o menor regresión, nosotros no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas aunque sí, en algunos casos, una “tendencia hacia una mayor curación” en la cohorte de pacientes que presentaba dicha característica epidemiológica relacionada con una mayor regresión, tendencia que no hemos podido confirmar probablemente por la n de nuestra muestra.

5.5 Análisis del aclaramiento viral durante el seguimiento con respecto a visita basal

La infección por virus VPH tiene un comportamiento diferente en mujeres jóvenes en comparación con mujeres adultas. En primer lugar, existe más riesgo de infección en esta población, la incidencia y prevalencia es mayor, hecho motivado tanto por sus hábitos sexuales como por las características propias de su epitelio cervical. Sin embargo, también es el grupo etario que soporta las mayores tasas de aclaramiento viral, probablemente como resultado de una respuesta inmunológica más eficaz que hace que el 50 % de las infecciones se aclaren a los 6 meses y un 90 % antes de dos años ⁽²⁵⁾. También es cierto que una pequeña proporción de infecciones se hacen persistentes, no se aclaran, y son estas infecciones persistentes las que conllevan riesgo de desarrollo de lesiones de alto grado y de enfermedad invasiva.

El primer problema que nos encontramos al estudiar el aclaramiento viral en un período de tiempo determinado es la alta incidencia de infección en esta población, con infecciones de nueva adquisición frecuentes; con la misma velocidad que se van aclarando unos serotipos van apareciendo otros y, en ocasiones, existen reinfecciones por el mismo lo que hace que se distorsionen los resultados finales ⁽¹⁴⁾.

En nuestro estudio observamos que de las 105 pacientes, 77 pacientes son positivas para infección por serotipos de alto riesgo de VPH en visita basal, 9 negativas para dichos serotipos y 19 con determinación no valorable. A los 12 meses encontramos un aclaramiento viral global (porcentaje de pacientes que pasa a ser VPH-AR negativas) del 43,5 %. A los 24 meses de seguimiento, el aclaramiento es del 66,7 %. El aclaramiento global de los serotipos de alto riesgo de VPH tanto a los 12 meses como a los 24 meses en relación a la visita basal es estadísticamente significativo (Tabla 107).

Confirmamos, por tanto, que el aclaramiento de la infección VPH en mujeres jóvenes, a pesar de las limitaciones (comentadas posteriormente) que tiene el considerar solo aclaramiento viral cuando la paciente pasa a ser VPH-AR negativa, es alto y no debido al azar. Nuestros hallazgos, en este sentido, están en consonancia con la evidencia científica publicada.

Ramanakumar ⁽²¹⁸⁾ en un trabajo publicado en 2016 analiza la incidencia y aclaramiento de serotipos de alto y bajo riesgo de VPH en una cohorte de mujeres entre 15 y 25 años y observa un aclaramiento de serotipos de alto riesgo en el primer año del 46 %; Richardson ⁽³¹⁾ también estudia el aclaramiento de VPH-AR en una población de mujeres jóvenes canadienses, estudiantes universitarias, y encuentra un aclaramiento en el primer año del 44 %, cifras muy similares a la obtenida por nosotros.

Moscicki estudia la historia natural de la infección por VPH en adolescentes y mujeres jóvenes y observa que entre un 60 y un 75 % de mujeres aclaran la infección en un plazo de 30 meses de seguimiento ⁽²⁵⁾.

Como hemos comentado anteriormente, si solo estudiamos el aclaramiento global de los serotipos de alto riesgo, es decir, si solo definimos aclaramiento cuando la paciente pasa de ser VPH-AR positivo a VPH-AR negativo, podemos obtener datos que no reflejan la verdadera realidad ya que una paciente puede aclarar los serotipos de los que es portadora fácilmente pero a la vez puede infectarse con nuevos serotipos con la misma facilidad, con lo que seguirá siendo VPH-AR positiva a pesar de haber aclarado los serotipos iniciales. Esta circunstancia es la que define la historia natural de la infección VPH en mujeres jóvenes donde tanto la infección como el aclaramiento de la misma son fenómenos frecuentes. Esta realidad nos hizo pensar que quizás el estudio del aclaramiento viral a lo largo del seguimiento de un serotipo concreto nos podría dar una idea más aproximada de la realidad.

No son muchos los trabajos que estudian el aclaramiento viral al analizar la regresión espontánea de lesiones de alto grado en mujeres jóvenes. Tan solo encontramos el trabajo de Moscicki ⁽²⁰⁰⁾ publicado en 2010 en el que se analiza la tasa de aclaramiento de los serotipos 16 y 18. En nuestra serie poca información podemos extraer del aclaramiento del serotipo 18 ya que son pocas pacientes las que estaban infectadas por el mismo al inicio del estudio.

Sin embargo, sí encontramos infección por VPH 16 en 32 pacientes en la visita basal; en la revisión de los 12 meses vemos un porcentaje de aclaramiento del 60 % y del 81,8 % a los 24 meses. Este aclaramiento del VPH 16 en relación a visita basal es estadísticamente significativo tanto a los 12 meses ($p=0,004$) como a los 24 meses ($p=0,004$) (Tabla 108).

Moscicki ⁽²⁰⁰⁾ encuentra un porcentaje de aclaramiento del 31,6 % en el primer año, del 44,1 % en el segundo y de 55,1 % en el tercero para virus VPH 16/18. Llama la atención la notable diferencia en relación al aclaramiento a los 24 meses entre el trabajo de Moscicki y el nuestro (44,1 % versus 81,8 %); estudiando las características epidemiológicas de las dos cohortes de mujeres observamos que ambos grupos son muy similares en relación a variables como la media de edad (20,4 años en el trabajo de dicho autor en comparación a 22,09 años de mediana en el nuestro), porcentaje de pacientes fumadoras (36,5 % vs 30,4 %), y en la media de edad de primer coito (15,6 años vs 16,56 años). Sin embargo sí hay diferencias si analizamos el porcentaje de mujeres nulíparas en la serie de Moscicki con el nuestro, 56,8 % vs 77,9 % (43,2 % vs 22,1 % de mujeres no nulíparas), en el porcentaje de mujeres que en algún momento de su vida fueron usuarias de anticoncepción hormonal (68,4 % vs 56,1 %) y en el número de parejas sexuales (7,9 parejas vs 2,49). La paridad se ha demostrado como un cofactor

de persistencia viral ⁽⁴⁵⁾, el uso de ACO según algunos autores también ⁽⁴⁸⁾, lo cual podría condicionar que el aclaramiento viral en la serie de dicho autor fuera menor. El número de parejas sexuales siempre se ha relacionado más con la posibilidad de adquirir la infección ⁽³⁰⁾ que con la persistencia viral pero en un trabajo publicado en 2003 y ya comentado anteriormente, Chan ⁽¹⁸⁰⁾ observa que el número de parejas sexuales condiciona fuertemente la regresión o no de lesiones histológicas CIN 2 y CIN 3. A día de hoy no disponemos de evidencia para afirmar que el mayor número de parejas sexuales de las pacientes de la serie de Moscicki pueda justificar un menor aclaramiento de la infección. Se necesitan más estudios en este sentido ya que el trabajo de Chan abre la puerta a la posibilidad de que dicha característica epidemiológica se relacione no solo con la adquisición viral sino también con su persistencia.

Hemos analizado también el aclaramiento del VPH 16 diferenciando aquellas pacientes en las que se diagnostica infección única por este serotipo de aquellas otras en las que el VPH 16 se encuentra en coinfección con otros serotipos de alto riesgo. En el caso de infección única encontramos un aclaramiento con respecto a la visita basal del 66,66 % a los 12 meses y de 75 % a los 24 meses pero ninguno de estos datos es estadísticamente significativo (Tabla 109). En los casos en que el VPH 16 se encuentra en infección múltiple el aclaramiento a los 12 meses con respecto a la visita basal es del 55,55 % y a los 24 meses del 85,71 %. El primer dato no es estadísticamente significativo pero el segundo, aclaramiento a los 24 meses, sí (Tabla 110).

En nuestra serie el porcentaje de aclaramiento del VPH 16 a los 24 meses es mayor en el grupo de coinfección siendo significativa esta diferencia respecto a la visita de control, aunque no podemos deducir con nuestros datos que existan diferencias significativas con el porcentaje de aclaramiento del grupo del VPH 16 único.

Otros autores tras analizar sus series observan que la infección múltiple aclara con más lentitud que la única ^{(189) (219)}. Molano ⁽³⁴⁾, sin embargo, no encuentra diferencias significativas en cuanto al aclaramiento entre infecciones únicas y múltiples. Son resultados contradictorios que no aclaran el papel de las infecciones múltiples en el aclaramiento viral. Este hecho, unido al escaso número de pacientes de nuestro estudio cuyos datos están disponibles, tanto a los 12 como a los 24 meses, nos impiden sacar conclusiones válidas. Se necesitan más estudios al respecto para intentar aclarar dicho concepto.

Moscicki ⁽²⁰⁰⁾ también analiza el aclaramiento de serotipos VPH de alto riesgo no 16-18 encontrando porcentajes del 43,7 % al primer año y del 78 % tanto al segundo como al tercer año, los analiza globalmente no hace estudios individuales por serotipos. Nosotros también hemos analizado este dato pero de forma individual. Hemos estudiado el aclaramiento de serotipos 31, 58 y 52 ya que son los más prevalentes en la visita basal tras el VPH 16.

En relación a VPH 31 observamos que en visita basal o 1 infecta a 22 pacientes. A los 12 meses el porcentaje de aclaramiento es del 83,3 %; a los 24 meses del 90 %. Estos datos de aclaramiento, con respecto a visita de inicio, del VPH 31 son estadísticamente significativos (Tabla 111).

En la visita basal 12 pacientes están infectadas por VPH 58. Observamos un aclaramiento, con respecto al inicio del seguimiento, del 33,3 % y del 100 % a 12 y 24 meses respectivamente aunque estos datos no son estadísticamente significativos (Tabla 113).

En relación a VPH 52 el número de pacientes infectadas en visita 1 es de 10. Se observa un aclaramiento a los 12 y a los 24 meses, con respecto al inicio, del 40 % y 100 % respectivamente. Estos datos no son estadísticamente significativos (Tabla 112).

Exceptuando el trabajo ya comentado de Moscicki que estudia aclaramiento de VPH-AR no 16-18, ningún otro autor estudia aclaramiento de dichos serotipos al estudiar la regresión de lesiones de alto grado en mujeres jóvenes.

Con nuestro trabajo confirmamos la facilidad con que las mujeres jóvenes aclaran la infección por VPH-AR, siendo este aclaramiento estadísticamente significativo para VPH 16 y 31. No podemos decir lo mismo tras el análisis del aclaramiento de serotipos 52 y 58 probablemente por el alto porcentaje de datos perdidos durante el seguimiento que da lugar a una muestra tan pequeña que difícilmente tiene potencia como para extraer conclusiones.

5.6 Consideraciones en relación a las conizaciones realizadas

Según el protocolo de nuestro estudio, expuesto en el Capítulo 3.3, se realizó conización a aquellas pacientes que progresaron durante el seguimiento, bien porque se diagnosticó un CIN 3 exocervical o por el hallazgo de una lesión CIN 2+ endocervical. Otra de las indicaciones de conización cervical era la persistencia de alteración citológica o lesión histológica de alto grado (CIN 2 o CIN 2-3) pasados 24 meses desde el inicio.

Tras analizar nuestra serie observamos que el 81,25 % de las conizaciones realizadas han tenido como indicación una progresión de la lesión a CIN 3 bien exocervical, endocervical o ambos. En solo 6 casos (18,75 %) la indicación ha sido el diagnóstico de CIN 2 endocervical. No hemos tenido que realizar ninguna conización por persistencia de la lesión a los 2 años de seguimiento; todas las conizaciones indicadas en la visita de los 24 meses han sido por progresión de la lesión (dos por CIN 3 endocervical y una por CIN 2 endocervical) (Tabla 114).

Nos parece interesante destacar que el 68,75 % de las conizaciones realizadas se han indicado en los primeros 6 meses tras el diagnóstico (visita de los 3 y 6 meses) y que tan solo 6 de las 32 conizaciones se indicaron tras los 12 meses de seguimiento (18,75 %) (Tabla 115). Discacciati ⁽¹⁷⁶⁾ también observa que el 70 % de los casos de progresión a CIN 3 aparecen en los primeros 12 meses de seguimiento. Es posible que alguno de estos CIN 3 ya estuvieran presentes al inicio del estudio pero no fueran detectados. Conviene recordar que ni la colposcopia con biopsia dirigida ni el legrado endocervical tienen una sensibilidad del 100 % en la detección de lesiones cervicales ^{(220) (184) (185) (186) (187)}; ésta aumenta cuando se realizan dos o más biopsias ^{(220) (221)}. Este hallazgo bien pudiera justificar un control más estricto, en relación a la frecuencia de los

controles, durante el primer año sobre todo durante los 6 primeros meses; esta periodicidad de las visitas de seguimiento puede disminuir a partir del primer año.

En el Capítulo 4.7.3 se expone la Figura 39 que muestra los días transcurridos entre el inicio del seguimiento y la realización de la conización. Observamos una mediana de 249 días (Tabla 116), es decir, que el 50 % de las conizaciones se realizan aproximadamente a los 8 meses. Ha de aclararse que, por un lado, expresamos el número de la visita en la que se indica la conización y, por otro, el momento del seguimiento en días en que se realiza. Como puede observarse, existe una diferencia de tiempo notable entre ambos hechos ya que, aunque muchas de las pacientes se intervinieron de manera ambulatoria en la consulta minimizando el tiempo de espera, en otras, la intervención se realizó en quirófano aumentando así el plazo de tiempo transcurrido hasta la misma. Del análisis de la curva que se muestra en la Figura 39 se llega a la misma conclusión, la mayoría de las conizaciones se realizan en los primeros meses de seguimiento, es decir, la mayoría de las lesiones que progresan lo hacen en los primeros meses.

En cuanto a la histología de la pieza de conización, tal y como se expone en la Tabla 117, encontramos que:

- En un 65,5 % de las piezas de conización se diagnostica una lesión de alto grado.
- En un 3,1 % la histología no es valorable.
- En el 6,2 % no disponemos de dicha histología ya que las pacientes fueron intervenidas quirúrgicamente en otro centro sanitario.
- En un 25 % (8 casos) no se evidencia lesión de alto grado.

La ausencia de lesiones de alto grado en piezas de conización no es un hallazgo infrecuente. Ryu ⁽²²²⁾ en un estudio publicado en 2010 en el que estudia qué posibles factores pueden condicionar resultados negativos en piezas de conización encuentra un 17,7 %. Haidopoulos ⁽²²³⁾ estudia las tasas de regresión, persistencia y progresión de lesiones de bajo y alto grado en adolescentes de 16 a 20 años; el 92 % de las pacientes con lesiones de alto grado fueron conizadas y en éstas observa un porcentaje de piezas negativas del 21 %. Moore ⁽¹⁷¹⁾, en el estudio ya comentado en el que analiza los hallazgos histológicos, el tratamiento y los resultados del mismo en una cohorte de mujeres menores de 21 años con displasia cervical, realiza 146 procedimientos escisionales tras los hallazgos histológicos y observa un 84 % de piezas de conización con lesiones de alto grado, un 16 %, por tanto, con histología negativa. Benito ⁽¹⁶⁶⁾ observa un 29 % y Munro ⁽¹⁷⁷⁾ un 13,7 % en estudios comentados en capítulos anteriores.

Según publica Ruy ⁽²²²⁾ existen varias circunstancias que pueden justificar ausencia de lesiones de alto grado residuales en piezas de conización. Primero, que la lesión de alto grado sea focal y pequeña y se extirpe completamente al realizar la biopsia. Segundo, que una lesión pequeña residual experimente una regresión espontánea después de la biopsia. Tercero, que el CIN no sea extirpado al realizar el tratamiento escisional. Cuarto, que el patólogo no observe el área que contiene el CIN.

En nuestro estudio, al analizar la indicación de estas conizaciones vemos que en el 100 % de los casos fue una lesión endocervical (en cinco pacientes un CIN 3 endocervical y en tres un CIN 2 endocervical) diagnósticos a los que se llegó mediante legrado endocervical. Dado que esta prueba diagnóstica tiene una tasa nada despreciable de falsos positivos, alrededor de un 25 % ⁽¹⁸⁵⁾, creemos que este hecho bien puede justificar nuestros hallazgos, al menos en parte, ya que desconocemos la evolución de

estas lesiones tras el tratamiento quirúrgico al no ser uno de los objetivos del presente estudio de investigación.

En general, tal y como se muestra en el Capítulo 4.7.5, la concordancia global entre histología pre y postquirúrgica en las 30 pacientes de las que disponemos estudio histológico de la pieza de conización ha sido del 70 % (Tabla 118).

Al analizar la concordancia entre histología pre y postquirúrgica en relación a la indicación de la conización observamos que:

- Si la indicación de la conización fue un CIN 3 exocervical, bien de forma aislada o en adicción a otra lesión de alto grado endocervical, encontramos la mayor concordancia entre histología pre y postquirúrgica, un 88,88 %, no existiendo ninguna pieza de conización negativa o con CIN 1, tan solo una paciente con histología no valorable.
- Si la indicación fue un CIN 2 endocervical, encontramos la menor concordancia entre histología pre y postquirúrgica ya que tan solo en el 50 % de estas pacientes el diagnóstico definitivo en la pieza de conización fue de lesión de alto grado.
- En aquellos casos en los que la indicación fue un CIN 3 endocervical encontramos una concordancia del 58,3 %.

Tras lo expuesto podemos concluir que de las 32 conizaciones realizadas, en dos no disponemos de estudio histológico ya que las pacientes no se realizaron el procedimiento escisional en nuestro hospital. Si consideramos solo los 30 casos en los que sí disponemos del estudio anatomopatológico, encontramos una concordancia entre histología pre y postquirúrgica del 70 % (21/30) y un 26,6 % de piezas de conización negativas (8/30). En una paciente el resultado histológico tras el estudio de la pieza de conización fue no valorable.

Teniendo en cuenta que en nuestro estudio todas las indicaciones han sido por lesión histológica confirmada mediante biopsia exocervical y/o legrado endocervical y no por alteración citológica de alto grado (conizaciones diagnósticas ante discordancia citohistológica) creemos que la concordancia encontrada entre histología pre y postquirúrgica es baja. La posible justificación de este hallazgo se ha comentado anteriormente.

Capítulo 6



Conclusiones

6 CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio confirma la historia natural de las lesiones cervicales producidas por el virus VPH en mujeres jóvenes respecto a su *alto índice de regresión espontánea*, un 76,11 % a los 24 meses de seguimiento.
2. La observación sin tratamiento de lesiones de alto grado CIN 2 y CIN 2-3 en mujeres de edad menor o igual a 25 años ha demostrado ser una *alternativa eficaz y segura* al tratamiento escisional.
3. El 81,25 % de las lesiones que progresan lo hacen en los *primeros 12 meses*, por tanto, el seguimiento durante estos meses debe ser estricto en relación a la frecuencia de los controles; la periodicidad de los mismos puede disminuir pasado el primer año.
4. La *nuliparidad y la ausencia de serotipo VPH 16* son los únicos factores que se relacionan con una mayor posibilidad de curación, según nuestros datos, aunque la presencia de serotipo VPH 16 o multiparidad no contraindican el manejo conservador de estas lesiones ya que esta modalidad de tratamiento se ha demostrado segura, no evidenciándose enfermedad invasiva en ningún caso durante el seguimiento.

5. En nuestra población de estudio se confirma la *alta tasa de discordancia citohistológica* ante anomalías citológicas mayores en mujeres jóvenes, ya publicada anteriormente por otros autores.
6. El porcentaje encontrado de pacientes que presentaba *infección múltiple* por distintos serotipos de VPH de alto riesgo es elevado.
7. Este estudio confirma la *alta tasa de aclaramiento de la infección VPH* en mujeres jóvenes, con valores estadísticamente significativos tanto para serotipo 16 como 31.
8. La *tasa de concordancia evidenciada entre el diagnóstico anatomopatológico prequirúrgico y el definitivo* tras la realización de conización es baja ya que en todos los casos de pieza de conización negativa la indicación fue una lesión de alto grado endocervical diagnosticada mediante legrado del canal y la especificidad de éste, aunque alta, no es del 100 %.
9. La *prevalencia de otras infecciones cervicales de transmisión sexual* en la población de mujeres jóvenes estudiadas está en rango con lo publicado en la literatura.

Capítulo 7

Bibliografía

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center M. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61: p. 69-90.
2. Ferlay F, Bray F, Pisani P, Parkin D. *GLOBOCAM 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC CancerBase N° 5. Version 2.0. Lyon:IARC Press, 2004,2005.
3. WHO/ICO Information Center of HPV and Cervical Cancer (HPV Information Center). *Human Papillomavirus and Related Cancers in the World. Summary Report 2010*. [Online]; 2011. Available from: <http://www.who.int/hpvcentre/en/>.
4. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999; 318: p. 904-8.
5. Willoughby B, Faulkner K, Stamp E, Whitaker C. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)*. 2006; 28: p. 355-60.
6. Reagan J, Setdeman I, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953 Mar; 6(2): p. 224-234.
7. Puig-Tintoré L. Neoplasia intraepitelial del cérvix (CIN). diagnóstico, tratamiento y seguimiento. In Cabero L, Cabrillo E. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Médica Panamericana; 2003. p. 1544-58.
8. Richart R. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Ann*. 1973; 8: p. 301-28.
9. Bosch F, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah K. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: p. 244-65.
10. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N. The male role in cervical cancer. *Salud Pública Mex*. 2003; 45: p. 345-53.
11. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N, Meijer C, Shah K, Sanjosé S. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*. 2002; 346: p. 1105-12.
12. Bleeker M, Hogewoning C, Voorhorst F, Van Den Brule A et al, Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of woman with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2003; 107: p. 804-10.

13. Hogewoning C, Bleeker M, Van Den Brule A, Voohorst F, Snijders P, Berkhof J. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003; 107: p. 811-16.
14. Moscicki A. HPV infections in adolescents. *Disease Markets*. 2007; 23: p. 229-234.
15. González-Merlo J. *Ginecología*. 5th ed. Barcelona: Salvat Editores S.A.; 1988.
16. Diercks K. Der normale mensuelle Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut. *Arch. Gynäk*. 1927; 130: p. 40-69.
17. Hilario E. Morfología del cérvix uterino. In VIII Symposium Internacional sobre Regulación Natural de la Fertilidad: Aplicaciones a la Salud Reproductiva; 2006; Leioa (Vizcaya).
18. Schwarz E, Freese U, Gissman L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, et al. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*. 1985; 314: p. 111-4.
19. De Villiers E, Fauquet C, Broker T, Bernard H, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324: p. 17-27.
20. Carr J, Gyorfi T. Human papillomavirus. *Epidemiology, transmission and pathogenesis. Clin Lab Med*. 2000; 20: p. 235.
21. Stanley M. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol*. 2001; 15: p. 663-76.
22. Wilson S, Wiens M, Smith J. Antiviral mechanisms of human defensins. *J Mol Biol*. 2013; 425: p. 4965-80.
23. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl cancer Inst*. 2000; 92: p. 690-8.
24. Moscicki A, Shiboski S, Broering J. The natural History of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998; 132: p. 227-84.
25. Myers E, McCrory D, Nanda K, Bastian L, Matchar D. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical Carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000; 151: p. 1158-71.
26. Parkin D. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 24: p. 1-10.

27. Marrazo J, Koutsky L, Kiviat N, Kuypers J, Stine K. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. *Am J Public Health*. 2001; 91: p. 947-52.
28. Hwang L, Lieberman J, Ma Y, Farhat S, Moscicki A. Cervical ectopy and the acquisition of human papillomavirus in adolescents and young women. *Obstet Gynecol*. 2012; 119: p. 1164-70.
29. Dunne E, Unger E, Sternberg M. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007; 297: p. 813-19.
30. Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12: p. 485-90.
31. Muñoz N, Méndez F, Poso H, Molano M, Van den Brule A, Ronderos M, et al. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 2004; 190: p. 234-42.
32. Brown D, Show M, Qadadri B, Neptune N, Vargas M, Tu W. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*. 2005; 191: p. 182-92.
33. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003; 158: p. 486-94.
34. Ho G, Burk R, Klein S. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Sept; 87(18): p. 1365-71.
35. Ferenczy A, Franco E. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol*. 2002 Jan; 3(1): p. 11-6.
36. Schiffman M, Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003; 31: p. 14-9.
37. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research*. 2002; 89: p. 191-9.
38. Kahn M, Castle P, Lorincz A, Wacholder S, Sherman M, Scott D. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: p. 1072-9.

39. Wang S, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: p. 35-40.
40. Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: p. 820-2.
41. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Brit J Cancer.* 2005; 92: p. 891-4.
42. Daniel B, Rangarajan A, Mukherjee G, Vallikad E, Krishna S. The link between integration and expression of human papillomavirus type 16 genomes and cellular changes in the evolution of cervical intraepithelial neoplastic lesions. *J Gen Virol.* 1997; 78: p. 1095-101.
43. Hudelist G, Manavi M, Pischinger K, Watkins-Riedel T, Singer C, Cubista E, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol.* 2004; 92: p. 873-80.
44. Ho G, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998; 338: p. 423-8.
45. Steenbergen R, Meijer C, Snijders P. Molecular markers for cervical cancer. In Monsonego J, editor. *Emerging issues on HPV infections: from science to practice.*: Karger; 2006. p. 73-81.
46. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359: p. 1093-101.
47. Moreno V, Bosch F, Muñoz N. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359: p. 1085-92.
48. Thomas D, Ray R, Qin Q. Risk factors for progression of squamous cell cervical carcinoma in situ to invasive cervical cancer: results of a multinational study. *Cancer Causes Control.* 2002; 13: p. 683-90.
49. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use are risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000; 82: p. 1332-8.
50. Winkstien W. Smoking and genital cancer-current status: a review. *Am J Epidemiol.* 1990; 131: p. 945-57.

51. Trimble C, Genkinger J, Burke A, Hoffman S, Helzlsouer K, Diener-West M. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: p. 174-81.
52. Luesley D, Blomfield P, Dunn J. Cigarette smoking and histological outcome in women with mild dyskaryotic cervical smears. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101: p. 49-52.
53. Szrewski A, Jarvis M, Sasieni P. Effect of smoking cessation on cervical lesion size. *Lancet.* 1996; 347: p. 941-3.
54. Palefsky J, Holly E. Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: p. 41-6.
55. Smith J, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch F, Eluf-Neto J. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2002; 94: p. 1604-13.
56. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson B. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2005; 116: p. 110-5.
57. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González C. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer.* 2005; 20: p. 629-37.
58. Davies A, Smith G, Harbord R, Bekkering G, Sterne J, Beynon R. Nutritional interventions and outcome in patients with cancer or preinvasive lesions: systematic review. *J Nat Cancer Inst.* 2006; 98: p. 961-73.
59. Winer R, Hughes J, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N, Colmes K. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006; 354: p. 2645-54.
60. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, De Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12: p. 1023-31.
61. Boyes D, Morrison B, Knox E, Draper G, Miller A. A cohort study of cervical cancer screening in British Columbia. *Clin Invest Med.* 1982; 51: p. 1-29.
62. Baden L, Curman G, Morrissey S, Drazen J. Human papillomavirus vaccine: opportunity and challenge. *N Engl J Med.* 2007; 356: p. 1990-1.
63. Allen A, Siegfried E. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr.* 2000; 12: p. 365.

64. Beutner K. Nongenital human papillomavirus infections. *Clin Lab Med.* 2000; 20: p. 423.
65. Bonnez W, Reichman R. Papillomaviruses. In Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1630.
66. Mackenzie-Wood A, Kossard S, De Launey J. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: p. 462.
67. Karrer S, Szeimies R, Abels C. Epidermiodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 1999; 140: p. 935.
68. Von Krogh G, Lacey C, Gross G. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect.* 2000; 76: p. 162.
69. Elfgreen K, Kalantari P, Moberger B, Hagmar B, Dillner J. A population-based five-year follow-up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183: p. 561-67.
70. Kjaer S, Tran T, Sparen P. The burden of genital warts: a study of nearly 70.000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis.* 2007; 196: p. 1447.
71. Ferenczy A, Mitao M, Silverstein S, Crump C. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N England J Med.* 1985; 313: p. 784-88.
72. Krebs H, Helmkamp B. Treatment failure of genital condylomata acuminata in women: role of the male sexual partner. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: p. 337-40.
73. Barr E, Tamms G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: p. 609.
74. Insinga R, Dasbach E, Myers E. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: p. 1397.
75. Lehn H, Ernst T, Sauer G. Transcription of episomal papilloma virus DNA in human condyloma acuminata and Buschke-Lowenstein tumors. *J Gen Virol.* 1984; 65: p. 2003.
76. Okagaki T. Female Genital Tumors Associated with human papillomavirus infection and the concept of Genital Neoplasm-papillomavirus Syndrom (GENEPS). *Pathol Annu.* 1984; 19: p. 31-62.
77. Scholefield J, Hickson W, Smith J, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet.* 1992; 340: p. 1271-3.

78. Vuyst H, Clifford G, Nascimento M, Madeleine M, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus. A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009; 124: p. 1626-36.
79. Hampl M, Wentzensen N, Vinokurova S, Von Knebel-Doeberitz M, Poremba C, Bender H, et al. Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133: p. 235-45.
80. Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, Klaes R, Ziegert C, Melsheimer P, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: p. 1816-21.
81. Trimble C, Hildesheim A, Brinton L, Shah K, Kurman R. Heterogeneous etiology of squamous carcinoma of the vulva. *Obstetrics and Gynecology*. 1996; 87: p. 59-64.
82. Frisch M, Glimelius B, Van den Brule A, Wohlfahrt J, Meijer C, Walboomers J. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997; 337: p. 1350-8.
83. Muñoz N, Castellsagué X, De González A, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006; 24: p. 1-10.
84. Puig-Tintore L, Alba A, Cortés X, Bosch F, Torné A, cols y. Infección por Papilomavirus. 2003. Documento de consenso. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
85. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy D, Schiller J. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: p. 12180-4.
86. Fleider L, Tatti S. Vacunas en la adolescencia: Vacuna del HPV. In Giurgiovich A, De la Parra I, Escobar de Fernández M. *Ginecología infantojuvenil. Un abordaje interdisciplinario*. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2014. p. 489-98.
87. Koutsky L, Ault K, Wheeler C. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002; 347: p. 1645-51.
88. Harper D, Franco E, Wheeler C, Ferris D, Jenkins D, Schuind A. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: p. 1757-65.
89. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005; 6: p. 271-78.

90. Torné A. Vacunas antipapilomavirus:fundamento, estado actual y futuro. 2009. Curso de Formación VPH y Cáncer del Tracto Genital Inferior bajo el auspicio del programa de formación continuada de la S.E.G.O.
91. Garland S, Hernández-Ávila M, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: p. 1928-43.
92. Group FIS. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356: p. 1915-27.
93. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Group eaHS. Efficacy of human papillomavirus 16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*. 2009; 374: p. 301-14.
94. Malagon T, Drolet M, Boily M, Franco E, Jit M, Brisson J. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: p. 781-9.
95. Immunization NACo. Update on human papillomavirus vaccines. *CCDR*. 2012; 38: p. ACS-1.
96. Romanowski B, Schwarz T, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Schulze Kea. Immunogenicity and safety of the HPV 16/18 ASO4-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin*. 2011 Dec; 7(12): p. 1374-86.
97. Petäjä T, Keränen H, Karppa T. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health*. 2009; 44: p. 33-40.
98. Reisinger K, Block S, Lazcano-Ponce E. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: p. 201-9.
99. Palefsky J, Giuliano A, Goldstone S. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011; 365: p. 1576-85.
100. HPV BS. Vaccine study in 16 to 26 years old women (V503-001). [Online]. Available from: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00543543.
101. Goldie S, Kim J, Myers E. Cost-effectiveness of cervical cancer screening. *Vaccine*. 2006; 24: p. 179-87.

102. Diario Oficial de la Unión Europea. Recomendación del Consejo del 2 de diciembre de 2003 sobre cribado de cáncer de cérvix. (2003/878/CE). .
103. Puig-Tintoré L, Bosch X, Castellsagué X, Cortés J, Roura E, de Sanjosé S, et al. Estudio Afrodita: cribado del cáncer de cuello uterino en España y factores relacionados : análisis de la conducta sexual, de la historia reproductiva y del conocimiento causal del cáncer de cérvix y su prevención entre las mujeres españolas: GlaxoSmithKline; 2009.
104. Wilson J. Principles and practices of screening for disease. Public Health Papers nº 34. Geneve: Who; 1968.
105. Investing in Health for Economic Development. Report of the Comission on Macroeconomics and Health. Geneve: WHO; 2001. .
106. Pug-Tintoré L, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del Papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 2006; 49: p. 5-62.
107. Mälck C, Jonsson H, Lenner P. Pap smear screening and changes in cervical cancer mortality in Sweden. J Epidemiol. 1985; 14: p. 521-27.
108. Singurdson K. Trends in cervical intraepithelial neoplasia in Iceland through 1995. Evaluation of targeted age groups and screening intervals. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999; 78: p. 486-92.
109. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer. Recommendations and rationale. [Online]. [cited 2006 Abr 17. Available from: http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm*clinical.
110. Fahey M, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995; 141: p. 680-9.
111. Nanda K, McCrory D, Myers E, Bastian L, Hasselblad V, Hickey J. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities a systematic review. Ann Intern Med. 2000; 132: p. 810-9.
112. Bergeron C. HPV testing with liquid-based system: feasibility and comparison with reference diagnosis. Acta Cytol. 2006; 50: p. 16-22.
113. Walker C. The English National Health Service Cervical Screening Programme. JLGTD. 2005; 9: p. 118-23.
114. Davey F, Barratt A, Irwig I, Chan S, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet. 2006; 367: p. 122-32.

115. Workshop NCI. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA*. 1989 Aug; 262(7): p. 931-4.
116. Workshop T1B. The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *J Reprod Med*. 1992 May; 37(5): p. 383-6.
117. Solomon D, Davey D, Kurman R. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002 Apr; 287(16): p. 2114-9.
118. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer C, Poljak M, Ogilvie G. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 30: p. 88-9.
119. Alba A. Técnicas de detección de VPH. Nuevas tecnologías. XVI Reunión de la AEPCC. Alicante. Libro de ponencias. 2004;: p. 63-6.
120. Alba A. Factores moleculares que modifican el riesgo en infección por VPH: Carga e integración viral. In Puig-Tintoré L, Andia D. *Patología del tracto genital inferior y colposcopia en España 2005*. Barcelona: Sociedad Española de Obstetrica y Ginecología; 2006. p. 40-45.
121. Lorincz A. Hybrid capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. *Papillomavirus Rep*. 1996; 7: p. 1-5.
122. Knebel V, Doeberitz M. Biomarkers in screening of cervical cancer. In Monsonego J. *Emerging issues on HPV infections: from science to practice*. Basel: Karger; 2006. p. 1-19.
123. Agoff S, Lin P, Morihara. P16INK4A expresion correlatos with degree of cervical neoplasia: acomparison with Ki 67 expresion and detection of high-risk of HPV types. *Mod. Pathol*. 2003; 7: p. 665-73.
124. Horn L, Reichert A, Oster. Immunostaining for P16INK4A used as conjunctive toll improves interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2008; 00: p. 1-11.
125. Ordi J, García S, Del Pino M. p16INK4A Immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol*. 2008; 28: p. 90-97.
126. Del Pino M, García S, Fusté V. Value of p16INK4A as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201: p. 488.
127. Wentzensen N, Bergueron C, Cas F. Evaluation of a nuclear score for P16INK4a stained cervical squamous cells in liquid-based cytology samples. *Cancer Cytopathology*. 2005; 105: p. 461-7.

128. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna R, Smith K, Mathews C, Gold M. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin cancer Res*. 2012; 18: p. 4154-62.
129. Ancuta E, Ancuta C, Cozma L, Iordache C. Tumor biomarkers in cervical cancer: focus on Ki-67 proliferation factor and E-cadherin expression. *Rom J Morphol Embryol*. 2009; 50: p. 413-8.
130. Kan Y, Liou Y, Wang H, Chen C, Sung L, Chang C, et al. PAX1 methylation as a potential biomarker for cervical cancer screening. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Jun; 24: p. 928-34.
131. Kitchener H, Castle P. Chapter 7: Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine*. Aug 2006; 24: p. 63-70.
132. Heselmeyer-Haddad K, Janz V, Castle P, Chaudhri N, White N, Wilber K. Detection of genomic amplification of the human telomerase gene (TERC) in cytologic specimens as a genetic test for the diagnosis of cervical dysplasia. *Am J Pathol*. 2003; 163: p. 1405-16.
133. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2014 Octubre.
134. Myers E. Cost- effectiveness of HPV vaccines. In Monsonego J. *Emerging issues on HPV infections from science to practice*. Basel: Karger; 2006. p. 235-40.
135. Kurman R, Norris H, Wilkinson E. Human papillomaviruses and cancer of the lower female genital tract. Tumors of the cervix, vagina and vulva. In Pathology AFIP, editor. *Atlas of tumor pathology*. Washington; 1992. p. 19-28.
136. García A. Anatomía patológica desde la lesión cervical intraepitelial al carcinoma invasor. In Cabero L. *Ginecología Oncológica y Patología mamaria*. Majadahonda (Madrid): Ediciones Ergon S.A.; 2008. p. 7-12.
137. Oster A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993 Apr; 12(2): p. 186-92.
138. Richart R, Barron B. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 Oct; 105(3): p. 386-93.
139. Langley F, Crompton A. Epithelial abnormalities of the cervix uteri. In Rentchmick R. *Recent results in cancer research*. Berlin: Springer; 1973.
140. Christopherson W, Parker J. Carcinoma in situ. In Gray L. *Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri*. Springfield: Charles C. Thomas; 1964.

141. Comino R, Lubian D. Epidemiología de la neoplasia cervical intraepitelial. In Comino R. Neoplasia cervical intraepitelial. Madrid: Arké 144, SL; 1996.
142. Jones B, Davey D. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. Arch. Pathol. Lab. MED. 2000; 124: p. 672-81.
143. Comino R. Lesiones preinvasoras y cáncer del tracto genital inferior (cuello, vagina y vulva). Módulo. Madrid: Curso de formación continua de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2009. Report No.: 1.
144. Bray F, Loos A, McCarron P. Trends in cancer squamous cell carcinoma incidence in 13 countries: changing risk and effects of screening. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005; 14: p. 677-86.
145. Benedett J, Bender H, Jones H, Ngan H, Pecorelli S. FIGO Committe on Gynecologic Oncology. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. Int J Gynecol Obstet. 2000; 70: p. 209-62.
146. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2008 Octubre.
147. Salud OMDl. Salud de la madre, el recién nacido, del niño y del adolescente. [Online]. Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/es/.
148. Tinari de Platini M. Aspectos psicosociales y culturales de la sexualidad de los adolescentes hoy. In Giurgiovich A, De la Parra I, Escobar de Fernández M. Ginecología infantojuvenil. Un abordaje interdisciplinario.; 2014. p. 749-58.
149. Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. Perspect Sex Reprod Health. 2004; 36: p. 6.
150. Finer L, Henshaw S. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. Perspect Sex Reprod Health. 2006; 39: p. 9.
151. Hwang K, Ma Y, Shiboski S, Farhat S, Jonte J, Moscicki A. Active squamous metaplasia of the cervical epithelium is associated with subsequent acquisition of human papillomavirus 16 infection among healthy young women. J Infect Dis. 2012; 206: p. 504-11.
152. Perrotta M, Velazco A. Las lesiones intraepiteliales de cuello uterino en la adolescencia: colposcopia y Papanicolau. In Giurgiovich A, De la Parra I, Escobar de Fernández M. Ginecología Infantojuvenil. Un abordaje multidisciplinario. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2014. p. 458-66.

153. Moscicki A, Palefsky J, Smith G, Siboshski S, Schoolnik G. Variability of human papillomavirus DNA testing in a longitudinal cohort of young women. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: p. 578-85.
154. Moscicki A, Hills N, Shiboski S, Poweel K, Jay N, Hanson E. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA.* 2001; 285: p. 2995-3002.
155. Página Web Oficial de Genómica. [Online]. Available from: http://genomica.es/es/diagnostico_in_vitro_productos_clart_hpv2.cfm.
156. Darragh T, Colgan T, Cox J, Heller D, Henry M, Luff Rea. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 oct; 136(10): p. 1266-97.
157. Wright T, Massad L, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007; 11: p. 201-22.
158. Wright T, Massad L, Dunton C, Spitzer Mea. 2006 consensus guidelines for the management of women with. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct; 197(4): p. 340-5.
159. O'Connor C, Miles H, O'Connor M, Clancy J, Ryan A, Traynor M. An audit of colposcopy referrals from a GU/STD clinic. *BMC Res Notes.* 2008; 12: p. 1-24.
160. Widdice L, Moscicki A. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health.* 2008 Oct; 43(4): p. S41-51.
161. Chan P, Sung H, Sawaya G. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol.* 2003 Oct; 102(4): p. 765-73.
162. Agramunt S, Checa M, González-Comadrán M, Larrazabal F, Arbós A, F A. High-grade squamous intraepithelial lesion could be managed conservatively in women up to 25 years: results from a retrospective cohort study. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Octubre; 17(4): p. 459-62.
163. Benito V, Rosales M, Medina N, Lubrano A, Falcón J. Study of high-grade lesions in patients younger than 25 years at the Canaries University Hospital Maternity Ward. 2010. Presentación en el 5º Congreso Europeo de la Federación Europea de Colposcopia y Patología Cervical.

164. McAllum B, Sykes P, Sadler L, Macnab H, Simcock B, Mekhail A. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Nov; 205(5): p. 478.e1–478.e7.
165. Loopik D, Doucette S, Bekkers R, Bentley J. Regression and progression predictors of CIN 2 in women younger than 25 years. *J Low Genit Tact Dis*. 2016 Jul; 20(3): p. 213-7.
166. Moscicki A. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2008 Dec; 35(4): p. 633-643.
167. Castle P, Schiffman , Wheeler C, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan; 113(1): p. 18-25.
168. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold M. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment and outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Aug; 197(2): p. 141.e1-6.
169. Robertson A, Anderson J, Beck J, Burnett R, Howatson S, Lee F. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1989 Mar; 42(3): p. 231-8.
170. Stoler M, Schiffman H. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001 Mar; 285(11): p. 1500-5.
171. Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjänen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol*. 1992 May; 79(5): p. 675-82.
172. Bleecker E, Koehler E, Smith J, Budwit D, Rahangdale L. Outcomes after management of young women with cervical intraepithelial neoplasia 2 with a 6-month observation protocol. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Jan; 18(1): p. 46-9.
173. Discacciati M, de Souza C, d’Otaviano M, Angelo-Andrade L, Westin M, Rabelo-Santos S, et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in woman followed for 12 months. *Eur J Obste Gynecol Reprod Biol*. 2011 Apr; 155(2): p. 204-8.
174. Munro A, Powell R, Cohen P, Bowen S, Spilsbury K, O’Leary Pea. Spontaneous regression of CIN2 in women aged 18–24 years: a retrospective study of a state-wide population in Western Australia. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2016 March; 95(3): p. 291-298.

175. Página Oficial del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Online].; 2006. Available from: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/programaJovenes/consumo_cuanta.htm.
176. Pagina oficial del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Online].; 2002. Available from: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/adolescencia/ganarSalud/analisis.htm>.
177. Chan J, Monk B, Brewer C, Keefe K, Osann K, McMeekin Sea. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. *British Journal of Cancer*. 2003 Sep; 89(6): p. 1062-6.
178. Forhan S, Gottlieb S, Sternberg M, Xu F, Datta S, McQuillan G. Prevalence of sexually transmitted infections among female adolescents aged 14 to 19 in the United States. *Pediatrics*. 2009 Dec; 124(6): p. 1505-12.
179. Wright J, Davila R, Pinto K, Merritt D, Gibb R, Rader Jea. Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol*. 2005 Jul; 106(1): p. 115-20.
180. Case A, Rocconi R, Straughn J, Wang W, Roark K, Waltman Eea. Cervical intraepithelial neoplasia in adolescent women: incidence and treatment outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec; 108(6): p. 1369-74.
181. Weitzman G, Korhonen M, Reeves K, Irwin J, Kaufman R. Endocervical brush cytology: An alternative to endocervical curettage? *J Reprod Med*. 1988 Aug; 33(8): p. 677-83.
182. Andersen W, Frierson H, Barber S, Tabbarah S, Taylor P, Underwood P. Sensitive and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Sep; 159(3): p. 702-7.
183. Holmstrom S, Burke J, Pare L, Smith D, Gallup D. A prospective randomized comparison of the endocervical brush and endocervical curette. *Obstet Gynecol*. 2002 April; 99(4): p. 4S.
184. Hoffman M, Sterghos S, Gordy L, Gunasekaran S, Cavanagh D. Evaluation of the cervical canal with the endocervical brush. *Obstet Gynecol*. 1993 Oct; 82(4 Pt 1): p. 573-7.
185. Mount S, Papillo J. A study of 10.296 pediatric and adolescent Papanicolau smear diagnoses in Northern New England. *Pediatrics*. 1999 Mar; 103(3): p. 539-45.
186. Moscicki A, Shiboski S, Hills Kea. Regression of low grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004 Nov; 364(9446): p. 1678-83.

187. Schiffman M, Bauer H, Hoover R, Glass A, Cadell D, Rush Bea. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Jun; 85(12): p. 958-64.
188. Paunovic V, Konevic S, Paunovic T. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix. *J BUON.* 2016 May; 21(3): p. 659-65.
189. Hariri S, Unger E, Schafer S, Niccolai L, Park I, Bloch Kea. HPV type attribution in high-grade cervical lesions: assessing the potential benefits of vaccines in a population-based evaluation in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Feb; 24(2): p. 393-9.
190. Graterol I, Finol H, Correnti M. Virus del papiloma humano en lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de cuello uterino. Tipificación y ultraestructura. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2006; 26(2).
191. De Sanjosé S, Quint W, Alemany Lea. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov; 11(11): p. 1048-56.
192. Swangveree S, Kongkaew P, Ngamkham J. Frequency and type-distribution of human papillomavirus from paraffin-embedded blocks of high grade cervical intraepithelial neoplasia lesions in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14(2): p. 1023-6.
193. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, Torné A, Rodriguez Aea. Clinical, colposcopic and pathological characteristics of cervical and vaginal high-grade lesions negative for HPV by Hybrid Capture 2. *Gynecol Oncol.* 2011 Sept; 122(3): p. 515-20.
194. Chaturvedi A, Katki H, Hildesheim A, Rodríguez A, Quint W, Schiffman Mea. Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis.* 2011 Apr; 203(7): p. 910-20.
195. Trottier H, Mahmud S, Costa M, Sobrinho J, Duarte-Franco E, Rohan Tea. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jul; 15(7): p. 1274-80.
196. Salazar K, Zhou H, Xu J, Peterson L, Schwartz M, Mody Dea. Multiple Human Papilloma Virus Infections and Their Impact on the Development of High-Risk Cervical Lesions. *Acta Cytol.* 2015 Dec; 59(5): p. 391-8.
197. Moscicki A, Ma Y, Wibbeldsman C, Darragh T, Powers A, Farhat S. Rate of and risks for regressions of CIN-2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2010 Dec; 116(6): p. 1373-80.

198. Clifford Gea. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*. 2006 Aug; 24(Suppl 3): p. S26-34.
199. Bosch X, Harper D. Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct; 103(1): p. 21-4.
200. Castle P, Rodriguez A, Bowman F, Herrero R, Schiffman M, Bratti Mea. Comparison of ophthalmic sponges for measurements of immune markers from cervical secretions. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004 Mar; 11(2): p. 399-405.
201. Aromseree S, Chaiwongkot A, Ekalaksananan T, Kongyingyoes B, Patarapadungkit N, Pientong C. The three most common human papillomavirus oncogenic types and their integration state in Thai women with cervical precancerous lesions and carcinomas. *Journal of Medical Virology*. 2014 Nov; 86(11): p. 1911-1919.
202. Woodhall S, Soldan K, Sonnenberg P, Mercer C, Clifton S, Saunders Pea. Is chlamydia screening and testing in Britain reaching young adults at risk of infection? Findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3. *Sex Transm Infect*. 2016 May; 92(3): p. 218-27.
203. 2001.02 OA. Prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates. [Online]. Available from: <http://www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/003.htm>.
204. Washington A, Johnson R, Sanders L. Chlamydia trachomatis infection in the United States: what are they costing us? *JAMA*. 1987 Apr; 257(15): p. 2070-2.
205. Martínez M, Reid I, Napolitano C, Sandoval J, Molina R. Prevalencia de infección cervical por Chlamydia Trachomatis en mujeres chilenas de la región metropolitana. *Rev Méd Chile*. 2008 Oct; 136(10): p. 1294-1300.
206. Fuchs K, Weitzen S, Wu L, Phipps M, Boardman L. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2007 Oct; 20(5): p. 269-74.
207. [NHMRC] NHaMRC. Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of women with screen detected abnormalities. [Online].; Canberra: NHRMC, 2005. Available from: http://linksource.ebsco.com/linking.aspx?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info%3Aofi%2Ffmt%3Akev%3Amtx%3Abook&rft.genre=book&rft.btitle=Screening%20to%20prevent%20cervical%20cancer%3A%20guidelines%20for%20the%20management%20of%20women%20with%20screen%20det.

208. [AIHW] AIoHaW. Cervical screening in Australia 2011–2012. [Online].; Canberra: AIHW, 2014. Available from: http://linksource.ebsco.com/linking.aspx?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info%3Aofi%2Ffmt%3Akev%3Amtx%3Abook&rft.genre=book&rft.btitle=Screening%20to%20prevent%20cervical%20cancer%3A%20guidelines%20for%20the%20management%20of%20women%20with%20screen%20det.
209. [AIHW] AIoHaW. Gynaecological cancers in Australia: an overview. [Online].; Canberra: AIHW, 2012. Available from: http://linksource.ebsco.com/linking.aspx?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info%3Aofi%2Ffmt%3Akev%3Amtx%3Abook&rft.genre=book&rft.btitle=Gynaecological%20cancers%20in%20Australia%3A%20an%20overview&rft.date=2012&rft_id=info%3Aid%2Fwiley.com%3AOnlineLibrary.
210. Castanon A, Leung V, Landy R, Lim A, Sasieni P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20–29 years. *Br J Cancer*. 2013;109:35–41. 2013 Jul; 109(1): p. 35-41.
211. Landy R, Birke H, Castanon A, Sasieni P. Benefits and harms of cervical screening from age 20 years compared with screening from age 25 years. *Br J Cancer [Epidemiol]*. 2014 Apr; 110(7): p. 1841-6.
212. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009 Jul;; p. 339:b2968.
213. Grunbaum J, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Lowry L. Youth risk behavior surveillance--United States, 2003. *MMWR Surveill Summ*. 2004 May; 53(2): p. 1-96.
214. Parazzini F, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi Sea. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women. *Br J Cancer*. 1998 Mar; 77(5): p. 838-41.
215. Ramanakumar A, Naud P, Roteli-Martins C, de Carvalho N, de Borba P, Teixeira Jea. Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial. *BMJ Open*. 2016 Aug; 6(8): p. e011371. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011371.
216. Moscicki A, Ellenberg J, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004 Jul; 190(1): p. 37-45.
217. Chase D, Kalouyan M, DiSaia P. Colposcopy to evaluated abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 May; 200(5): p. 472-80.
218. Pretorius R, Bao Y, Belinson J, Burchette R, Smith J, Qiao Y. Inappropriate gold standard bias in cervical cancer screening studies. *Int J Cancer*. 2007 Nov; 121(10): p. 2218-24.

219. Ryu A, Kyehyun N, Sooho C, Jeongsik K. Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*. 2010 Jun; 21(2): p. 87-92.
220. Haidopoulou D, Voulgaris Z, Protopapasa A, Rodolakis A, Vlachos G, Tsetsaa Pea. Cervical intraepithelial neoplasia in young women. *J Obstet Gynaecol*. 2007 Oct; 27(7): p. 709-712.
221. Frazer I. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jan; 4(1): p. 46-54.
222. Gius D, Funk M, Chuang E, Feng S. Profiling Microdissected Epithelium and Stroma to Model Genomic Signatures for Cervical Carcinogenesis Accommodating for Covariates. *Cancer Res*. 2007 August; 67(15): p. 7113-23.
223. Muñoz N, Bosch F, de Sanjose S, Herrero R. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb; 348(6): p. 518-27.

Capítulo 8

Anexos

8 ANEXOS

8.1 Índice de Figuras

Figura 1: Distribución de la incidencia de cáncer de cérvix a nivel mundial.....	13
Figura 2: Corte histológico donde se aprecia el epitelio escamoso poliestratificado (E) y el cilíndrico monooestratificado (C). Entre ellos, la unión escamocolumnar (UE)	17
Figura 3: Corte histológico que muestra el epitelio escamoso exocervical, en el que se pueden observar las distintas capas	20
Figura 4: Corte histológico que muestra el epitelio cilíndrico endocervical.....	21
Figura 5: Corte histológico que muestra la unión escamocolumnar	22
Figura 6 : Figura que muestra el mapa genético del serotipo 16 de VPH.....	26
Figura 7: Clasificación taxonómica del VPH	27
Figura 8: Porcentaje de los distintos serotipos de VPH encontrados en mujeres VPH positivas.....	48
Figura 9: Ciclo de vida del VPH en el cérvix.....	74
Figura 10: Esquema de los cambios histológicos epiteliales producidos por la infección por VPH	77
Figura 11: Distribución de las pacientes por edades en términos relativos.....	135
Figura 12: Distribución de las pacientes, según paridad, en términos relativos.....	136
Figura 13: Distribución de las pacientes en relación al hábito tabáquico en términos relativos.	137
Figura 14: Distribución de las pacientes según consumo diario de cigarrillos en términos relativos.	138
Figura 15: Distribución de las pacientes en relación a la duración del hábito tabáquico en términos relativos.	139
Figura 16: Distribución de las pacientes en relación a la toma de anticonceptivos, en términos relativos.....	140

Figura 17: Distribución de las pacientes en relación al tiempo de uso de anticoncepción hormonal, en términos relativos.	141
Figura 18: Distribución de las pacientes en relación al tiempo desde que las ex usuarias suspendieron el tratamiento, en términos relativos.	142
Figura 19: Distribución de las pacientes, en términos relativos, en relación a la edad de inicio, en años, de la actividad sexual.	143
Figura 20: Distribución de las pacientes en relación al número de parejas sexuales en los últimos tres años, en términos relativos.	144
Figura 21: Distribución de las pacientes, en términos relativos, en relación a si mantenían, en el momento del reclutamiento, una relación estable.	145
Figura 22: Distribución de las pacientes, en relación al tiempo de relación estable en meses, en términos relativos.	146
Figura 23: Curva de supervivencia que muestra la curación cito-histológica a lo largo del tiempo.	175
Figura 24: Curvas de supervivencia que muestran la curación en el tiempo según los hallazgos cito-histológicos en visita 1.	177
Figura 25: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la edad de la paciente.	179
Figura 26: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la paridad de la paciente.	180
Figura 27: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según hábito tabáquico.	181
Figura 28: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según el número de parejas sexuales.	182
Figura 29: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Edad de inicio de relaciones sexuales.	183
Figura 30: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la existencia o no de Pareja estable al inicio del seguimiento.	184
Figura 31: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la utilización de ACH.	185
Figura 32: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la existencia de otras ETS en visita 1.	186

Figura 33: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Presencia de VPH 16 en visita 1.....	187
Figura 34: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Presencia de VPH 18 en visita 1.....	188
Figura 35: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Presencia de VPH 31 en visita 1.....	189
Figura 36: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Presencia de VPH 58 en visita 1.....	190
Figura 37: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Presencia de VPH 16 único o en coinfección con otros serotipos de AR en V1.....	191
Figura 38: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Presencia de infección VPH-AR única o múltiple en V1.....	192
Figura 39: Curva que muestra el tiempo transcurrido en días desde el inicio del seguimiento hasta la realización de la conización.	202

8.2 Índice de Tablas

Tabla 1: Tabla que muestra el cronograma del protocolo aplicado a pacientes del grupo 1.....	101
Tabla 2: Tabla que muestra el cronograma del protocolo aplicado a pacientes del grupo 2.....	104
Tabla 3: Tabla que muestra el estado en relación al seguimiento en el que se encuentran cada una de las 105 pacientes reclutadas al finalizar el reclutamiento.	132
Tabla 4: Distribución de las pacientes por edades.....	135
Tabla 5: Distribución de las pacientes según la paridad.....	136
Tabla 6: Distribución de las pacientes en relación al hábito tabáquico en términos absolutos.	137
Tabla 7: Distribución de las pacientes en relación al consumo diario de cigarrillos, en términos absolutos	137
Tabla 8: Distribución de las pacientes en relación a la duración del hábito tabáquico, en términos absolutos.....	138
Tabla 9: Distribución de las pacientes ex fumadoras en relación al tiempo transcurrido desde el cese del hábito tabáquico.....	139
Tabla 10: Distribución de las pacientes en relación a la toma de anticonceptivos hormonales, en términos absolutos.....	140
Tabla 11: Distribución de las pacientes con respecto al tiempo de uso en anticoncepción hormonal.....	
Tabla 12: Distribución de las pacientes en relación al tiempo desde que las ex usuarias suspendieron el tratamiento, en términos absolutos.	142
Tabla 13: Distribución de las pacientes, en términos absolutos, en relación a la edad de inicio, en años, de la actividad sexual.	143
Tabla 14: Distribución de las pacientes, en términos absolutos, en relación al número de parejas sexuales en los últimos tres años.....	144
Tabla 15: Distribución de las pacientes, en términos absolutos, en relación a si mantenían, en el momento del reclutamiento, una relación estable.	145

Tabla 16: Distribución de las pacientes, en relación al tiempo de relación estable en meses.....	145
Tabla 17: Distribución de las pacientes, en relación a la existencia previa de una ETS.	146
Tabla 18: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 1.....	147
Tabla 19: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 1.....	147
Tabla 20: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 1.....	148
Tabla 21: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 1.....	148
Tabla 22: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 1.....	149
Tabla 23: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 1.	149
Tabla 24: Distribución de las pacientes en relación al resultado del despistaje de ETS en Visita 1.....	150
Tabla 25: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 2.....	150
Tabla 26: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 2.....	151
Tabla 27: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 2.....	151
Tabla 28: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 2.....	152
Tabla 29: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 2.	152
Tabla 30: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 2.....	153
Tabla 31: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 3.....	153

Tabla 32 : Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 3.....	154
Tabla 33: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 3.....	154
Tabla 34: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 3.....	155
Tabla 35: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 3.....	155
Tabla 36: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 3.	156
Tabla 37: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 4.....	156
Tabla 38: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 4.....	157
Tabla 39: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 4.....	157
Tabla 40: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 4.....	158
Tabla 41: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 4.....	158
Tabla 42: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 4.	159
Tabla 43: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 5.....	159
Tabla 44: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 5.....	160
Tabla 45: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 5.....	160
Tabla 46: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 5.....	161
Tabla 47: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 5.....	161

Tabla 48: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 5.	162
Tabla 49: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 6.	162
Tabla 50: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 6.	163
Tabla 51: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 6.	163
Tabla 52: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 6.	164
Tabla 53: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 6.	164
Tabla 54: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 6.	165
Tabla 55: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 7.	165
Tabla 56: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 7.	166
Tabla 57: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 7.	166
Tabla 58: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 7.	167
Tabla 59: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 7.	167
Tabla 60: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 7.	168
Tabla 61: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 8.	168
Tabla 62: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 8.	169
Tabla 63: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 8.	169

Tabla 64: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 8.....	170
Tabla 65: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 8.....	170
Tabla 66: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 8.	171
Tabla 67: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la CML de Visita 9.....	171
Tabla 68: Distribución de las pacientes en relación a los resultados de la BEC de Visita 9.....	172
Tabla 69: Distribución de las pacientes en relación a los resultados del LEC de Visita 9.....	172
Tabla 70: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-AR en Visita 9.....	173
Tabla 71: Distribución de las pacientes en relación al resultado del estudio de coinfecciones por VPH-AR en Visita 9.....	173
Tabla 72: Distribución de las pacientes en relación al resultado de la PCR para VPH-BR en Visita 9.	174
Tabla 73: Mediana del tiempo de curación	175
Tabla 74: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación según los hallazgos citohistológicos en Visita 1.	178
Tabla 75: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de HSIL biopsia negativa vs biopsia positiva.....	178
Tabla 76: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la edad de la paciente.	179
Tabla 77: Prueba de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Edad de la paciente.....	179
Tabla 78: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la paridad de la paciente.....	180
Tabla 79: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Hijos.....	180
Tabla 80: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta el hábito tabáquico.	181

Tabla 81: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Fumador.....	181
Tabla 82: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta el número de parejas sexuales.....	182
Tabla 83: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Número de parejas sexuales.....	182
Tabla 84: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la Edad de inicio de la actividad sexual.	183
Tabla 85: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Edad de inicio de la actividad sexual.....	183
Tabla 86: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la existencia o no de Pareja estable al inicio del seguimiento.....	184
Tabla 87: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Pareja estable al inicio del seguimiento.....	184
Tabla 88: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la utilización de ACH.....	185
Tabla 89: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de utilización de ACH.	185
Tabla 90: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la existencia de otras ETS en visita 1.....	186
Tabla 91: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de existencia de ETS.	186
Tabla 92: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la Presencia de VPH 16 en visita 1.	187
Tabla 93: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Presencia de VPH 16 en visita 1.....	187
Tabla 94: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la Presencia de VPH 18 en visita 1.	188
Tabla 95: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Presencia de VPH 18 en visita 1.....	188
Tabla 96: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la Presencia de VPH 31 en visita 1.	189

Tabla 97: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Presencia de VPH 31 en visita 1.....	189
Tabla 98: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la Presencia de VPH 58 en visita 1.	190
Tabla 99: Curvas de supervivencia que muestran la curación cito-histológica en el tiempo según la Presencia de VPH 58 en visita 1.	190
Tabla 100: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la Presencia de VPH 16 único o en coinfección en V1.....	191
Tabla 101: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Presencia de VPH 16 único o coinfección en V1.....	191
Tabla 102: Tabla que muestra la mediana del tiempo de curación teniendo en cuenta la Presencia de infección VPH-AR única o múltiple en V1.	192
Tabla 103: Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Presencia de infección o no de infección múltiple en V1.....	192
Tabla 104: Tabla que muestra los datos de persistencia y progresión a los 6 meses.	195
Tabla 105: Tabla que muestra los datos de persistencia y progresión a los 12 meses.	195
Tabla 106: Tabla que muestra los datos de persistencia y progresión a los 24 meses.	195
Tabla 107: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH-AR a lo largo del seguimiento.	197
Tabla 108: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 16 a lo largo del seguimiento.	198
Tabla 109: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 16 único a lo largo del seguimiento.....	198
Tabla 110: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 16 en coinfección con otros VPH-AR a lo largo del seguimiento.	199
Tabla 111: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 31 a lo largo del seguimiento.	199
Tabla 112: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 52 a lo largo del seguimiento.	200

Tabla 113: Tabla que muestra el aclaramiento de la infección por VPH 58 a lo largo del seguimiento.	200
Tabla 114: Tabla que muestra las indicaciones de las conizaciones realizadas durante el seguimiento.....	201
Tabla 115: Tabla que muestra el número de visita en la que se indica la conización.....	201
Tabla 116: Tabla que muestra la mediana del tiempo transcurrido, en días, desde el inicio del seguimiento hasta la realización de la conización.	202
Tabla 117: Tabla que recoge la histología del cono cervical.	203
Tabla 118: Tabla que recoge la concordancia entre histología pre y postquirúrgica.	203
Tabla 119: Tabla que muestra el estado de los márgenes quirúrgicos de la pieza de conización.	204
Tabla 120: Tabla que recoge la histología del legrado endocervical realizado tras la conización.	204
Tabla 121: Tabla que recoge la histología del LEC realizado tras la conización, en aquellas conizaciones con diagnóstico de lesión de alto grado.	204

8.3 Glosario de Términos

Ac	Anticuerpos
ACG	Atipias glandulares de significado incierto
ACG-H	Atipias Glandulares sin poder descartar lesión de alto grado
ACO	Anticonceptivos Orales
ACH	Anticoncepción hormonal
ADN	Acido Dexosirribonucleico
AIS	Adenocarcinoma In Situ
ARN	Acido Ribonucleico
ARNm	Acido Ribonucleico mensajero
ASC-H	Atipias Escamosas sin poder descartar lesión de alto grado
ASCUS	Atipias Escamosas de Significado Incierto
BEC	Biopsia exocervical
CC	Carcinoma de Cérvix
CDC	Centro de Control de Enfermedades de Atlanta
CIN	Neoplasia intraepitelial cervical
CIS	Carcinoma In Situ
CML	Citología en medio líquido
Col	Colaboradores
CTL	Linfocitos T citotóxicos
DIU	Dispositivo Intrauterino
ETS	Enfermedad de Transmisión Sexual
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FISH	Hibridación In Situ Fluorescente

HLA	Antígeno de Histocompatibilidad
HIV	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HR	Hazard Ration
HSIL	Lesión escamosa intraepitelial de alto riesgo
IC	Indice de Confianza
IL	Interleuquinas
LAG	Lesión de alto grado
LAST	Lower Anogenital Squamous Terminology
LEC	Legrado Endocervical
LEEP	Lloop Electro Excision Procedure
LLETZ	Large Loop Excison of Transformation Zone
LSIL	Lesión escamosa intraepitelial de bajo riesgo
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
NILM	Negativo para malignidad
NK	Natural killer
NOS	Sin especificar
OCE	Orificio Cervical Externo
OCI	Orifico Cervical Interno
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
ORF	Open Redding Frame (Marco de Lectura Abierta)
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PLR	Papilomatosis Laringea Recurrente
PP-E	Protocolo Para Eficacia
pRb	Proteína del riboblastoma

QMT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia Radical
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SEER	National Center Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results
SEGO	Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TBL	Tumor de Buschke-Lowenstein
TGI	Tracto Genital Inferior
URR	Upstream Regulatory Region
VAERS	Reporte de Eventos Adversos Relacionados con las Vacunas
VIN	Neoplasia intraepitelial vulvar
VLP	Virus Like Particles
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de alto riesgo
VPH-BR	Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
Vs	Versus

